UNIVERSITÉ PAUL SABATIER · TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1973-74 THÈSE N° 81

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA MALADIE DE KAHLER

A PROPOS DE QUELQUES CAS DE LONGUE SURVIE

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant l'UNIVERSITE PAUL-SABATIER

PAR

SAMSON Henri

MEMBRES DU JURY

MM.	J. ARLET	Président
	L. RIBAUT	Assesseur
	R. BOLLINELLI	»
	R. BIERME	»
	M. PUJOL	Suppléant

R I.
imprimerie
7, rue Champêtre
31300 - TOULOUSE
1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0009

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA MALADIE DE KAHLER

A PROPOS DE QUELQUES CAS DE LONGUE SURVIE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
FACTEURS PRONOSTIQUES
DE LA MALADIE DE KAHLER
A PROPOS DE QUELQUES CAS DE LONGUE SURVIE

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1973-74 THÈSE N° 81

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA MALADIE DE KAHLER

A PROPOS DE QUELQUES CAS DE LONGUE SURVIE

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDICINE

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant l'UNIVERSITE PAUL-SABATIER

PAR

SAMSON Henri

MEMBRES DU JURY

MM.	J. ARLET	Président
	L. RIBAUT	Assesseur
	R. BOLLINELLI	»
	R. BIERME	»
	M. PUJOL	Suppléant

R I.

imprimerie
7, rue Champêtre
31300 - TOULOUSE

1974

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCIES MEDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	CALVET
Doyen honoraire	BRUSTIER
Professeur honoraire	DELAS
Professeur honoraire	RISER
Professeur honoraire	BUGNARD
Professeur honoraire	VINCENT
Professeur honoraire	MOREL
Professeur honoraire	VALLOIS
Professeur honoraire	TAPIE
Professeur honoraire	BOUISSET
Professeur honoraire	CALMETTES
Professeur honoraire	THOMAS
Professeur honoraire	LAGROT
Professeur honoraire	DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	FABRE P.
Professeur honoraire	JAHIER
Professeur honoraire	SENDRAIL
Professeur honoraire	PONS
Professeur honoraire	SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	MM.	DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud		GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale		GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie		POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer		GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie		PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique		FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire		ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques		BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires		LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses		ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture		DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance		REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie		LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique		GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale		PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique		CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique		DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale		CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie		DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique		RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale		MONROZIES	Purpan
Anatomie		BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique		FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée		...	...
Anesthésie et Réanimation		LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme	ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M.	AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B		BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale		CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique		VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie		MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale		BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie		...	...
Histologie		BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie		DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale		MONNIER	Purpan
Immunologie		DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail		PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale		DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale		BOULARD	Purpan

UNIV. LEIDEN BIBL.

Pathologie Médicale	RIBAUT	Purpan
Physiologie	...	
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM. GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique	BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX	Rangueil
Médecine Générale, Neurologie et Neuro-Psychologie	RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	GAYRAL	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	MM. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	ARLET	Rangueil
Ophtalmologie	BEC	Purpan
Neuro-Chirurgie	ESPAGNO Jacques	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	SUC	Rangueil
Médecine Légale	GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine Générale	RIBET	Rangueil
Physiologie	GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	MM. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anatomie Pathologique	RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anesthésiologie	VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mm DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM. REGIS	Rangueil
Biophysique	GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	CARTON	Rangueil
Cardiologie	BERNADET	Rangueil
Cardiologie	BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Générale	GAUBERT	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	PONTONNIER Georg.	Rangueil
Hépa-Gastro-Entérologie	PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	BES	Rangueil
Médecine Interne	FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	GUIRAUD-CHAUMEIL	Purpan
O.R.L.	LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	UTHEZA Guy	Purpan
Parasitologie	LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	JOVER	Rangueil
Physiologie	PAGES B.	Purpan
Radiologie	COMBES P.	Purpan
Radiologie	PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.	Purpan
Urologie	PONTONNIER Franç.	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	GLEIZES	Purpan
Obstétrique	ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire général de l'Université ..... M. PRINEAU J.-P.

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidat
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. ARLET

Professeur de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez orienté et conseillé dans l'élaboration de notre travail.

Vous nous en avez inspiré le sujet et vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur L. RIBAUT

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions pour l'intérêt bienveillant que vous avez bien voulu nous accorder.

Vous nous avez fait l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Nous vous exprimons ici notre gratitude et notre profond respect.

Monsieur le Professeur R. BOLLINELLI

Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons été touché par l'intérêt généreux que vous avez bien voulu nous témoigner au cours de votre enseignement.

Vous nous avez fait l'honneur d'être au sein de notre jury.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur R. BIERME

Professeur d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service au Centre de Transfusion Sanguine
d'Hématologie et de Génétique Humaine

Vous nous avez dirigé au cours de la rédaction de notre travail.

Vous avez manifesté à notre égard une bienveillance constante.

Vous nous avez fait l'honneur d'être au sein de notre jury.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur M. PUJOL

Maître de Conférences

Agrégé de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A Madame le Docteur DURROUX

Chef de Travaux d'Anatomie Pathologique
Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez guidé dans l'élaboration de ce travail.

Nous vous exprimons ici nos remerciements et notre profond respect.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER

DEFINITIONS

LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC DE MALADIE DE KAHLER :

- Les manifestations osseuses
- Les signes radiologiques
- L'altération de l'état général
- Le reste de l'examen clinique
- Le bilan biologique
- Le bilan viscéral et les complications

EVOLUTION

LES FORMES CLINIQUES

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

LE TRAITEMENT :

— Les moyens thérapeutiques

— Les indications thérapeutiques

— Les critères d'efficacité thérapeutiques

LES RESULTATS THERAPEUTIQUES

CHAPITRE DEUXIEME

FACTEURS PRONOSTIQUES DU MYELOME CITES DANS LA LITTERATURE

TABLEAU COMPARATIF DES SURVIES MOYENNE MEDIANE ET MAXIMALE, ET DES TAUX DE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE
DE 1928 A NOS JOURS, A PROPOS DU MYELOME TRAITE OU NON

QUELQUES CAS DE MYELOME A LONGUE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE

CHAPITRE TROISIEME

REFLEXIONS PREALABLES

EXPOSE DES OBSERVATIONS

CHAPITRE QUATRIEME

DONNEES GENERALES SUR LES OBSERVATIONS ET ANALYSE DE LEURS COMPOSANTES PRONOSTIQUES

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES SUR LE MYELOME

MYELOME ET TRAITEMENT

MYELOME ET EVOLUTION

MYELOME ET PRONOSTIC

INTRODUCTION

S'il est des affections intéressant tout autant le clinicien que le biologiste, il convient d'accorder au myélome multiple des os, ou maladie de Kahler, une place de choix.

En effet, les deux versants, clinique et biologique, de cette affection maligne occupent, par leur richesse d'expression, le devant de la scène depuis un certain temps. Déjà, en 1846, J. DALRYMPLE mentionnait l'existence de « tumeurs osseuses faites de plasmocytes et sécrétant dans le sang des protéines anormales ».

Avec l'évolution des différentes disciplines, et depuis lors, la connaissance de cette maladie a fait bien des progrès et ce à divers niveaux, autant cliniques que biologiques ou radiologiques. Parallèlement, l'espérance de survie de cette affection, toujours mortelle, a notablement augmenté. Ceci est la conséquence de deux ordres de fait : d'une part des progrès considérables effectués dans le domaine de la thérapeutique, d'autre part du développement important de la biologie, permettant ainsi un diagnostic plus précoce de la maladie.

Il n'est pas exceptionnel que celle-ci, grâce à la pratique courante d'examens simples, tels que l'électrophorèse, soit l'objet d'un dépistage systématique, c'est dire

que le médecin praticien, comme le biologiste, sont appelés à rencontrer cette affection ubiquitaire par nature et douée d'un polymorphisme extrême. C'est en quelque sorte une affection « charnière », qui constitue entre l'un et l'autre un véritable trait d'union.

Faisant exception à la majorité des cas, où l'évolution de cette affection toujours mortelle est aussi péjorative que brève, il nous a été donné d'observer, dans le service, quelques cas dont la longue survie dépassait de loin toutes les espérances.

C'est à leur étude que nous nous sommes consacrés.

Notre travail comprend quatre parties.

Dans un premier chapitre nous avons fait un rappel des données cliniques et biologiques conduisant au diagnostic de la maladie de Kahler. Puis nous avons étudié, successivement, l'évolution de l'affection, ses formes cliniques, le diagnostic différentiel, le traitement et les résultats thérapeutiques.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude de la littérature. Dans un premier paragraphe nous avons passé en revue les différents facteurs pronostiques cités à propos de l'affection.

Le deuxième paragraphe est sous forme de tableau comparatif. Il évoque les différentes survies et les taux de survie du myélome, traité ou non, de 1928 à nos jours.

Le dernier paragraphe expose quelques cas de longue survie, extraits de la littérature.

L'exposé des observations avec quelques réflexions préalables occupe tout le troisième chapitre.

Le quatrième chapitre fait état de données générales sur les observations et sur leurs composantes pronostiques. Il donne une conclusion.

CHAPITRE PREMIER

DEFINITIONS

LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC
DE MALADIE DE KAHLER :

- Les manifestations osseuses ;
- Les signes radiologiques ;
- L'altération de l'état général ;
- Le reste de l'examen clinique ;
- Le bilan biologique ;
- Le bilan viscéral et les complications.

EVOLUTION

LES FORMES CLINIQUES

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

LE TRAITEMENT :

- Les moyens thérapeutiques ;
- Les indications thérapeutiques ;
- Les critères d'efficacité thérapeutique.

LES RESULTATS THERAPEUTIQUES.

DEFINITIONS

On définit volontiers la maladie de Kahler, myélome multiple des os ou myélome plasmocytaire, comme une hémopathie maligne avec prolifération élective de la lignée plasmocytaire dans le tissu mésenchymateux et atteinte prédominante de la moelle osseuse.

Pour sa part, Di Guglielmo (O.L.M.) considère le myélome comme « un complexe de syndromes divers, ayant comme dénominateur commun une affection primitive du système réticulo-endothélial orienté dans le sens plasmocytaire ».

Cette prolifération de la lignée plasmocytaire explique deux ordres de faits :

d'une part, la fréquence des manifestations osseuses de la maladie, qui s'inscrivent dans le cadre de manifestations polymorphiques extrêmes, tous les viscères pouvant être atteints ;

d'autre part, la dysglobulinémie monoclonale, par hypersécrétion anormale de ce clone plasmocytaire pathologique.

Avec les progrès de dépistage et d'identification par des techniques précises, la fréquence réelle de la maladie de Kahler semble augmenter, atteignant, selon Dahlin, un pourcentage de 34 % des tumeurs primitives des os.

Maladie de l'âge mûr, elle touche l'adulte et le sujet âgé (entre 40 et 70 ans) à égalité de sexes, semble-t-il, la prédominance masculine admise autrefois n'étant plus vérifiée par des statistiques récentes.

LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC DE MALADIE DE KAHLER

Dans la forme habituelle de la maladie, sécrétante et à manifestations osseuses prédominantes, les circonstances du diagnostic sont d'une variabilité extrême.

LES MANIFESTATIONS OSSEUSES

Ce sont les témoins habituels de la maladie. Il peut s'agir de douleurs osseuses, de tumeurs ou de fractures pathologiques.

— *Les douleurs :*

Elles sont le plus souvent le symptôme initial de la maladie.

Elles siègent notamment au niveau du rachis, du thorax et du bassin. Elles sont fixes, plurifocales, d'intensité variable et progressivement croissantes au point de rendre, d'emblée ou secondairement, le malade grabataire.

Exacerbées par la pression osseuse, elles sont constantes, avec une recrudescence nocturne, et résistantes aux antalgiques.

Peuvent s'associer à ces douleurs des algies radiculaires par compression, en tant que complication.

— *Les tumeurs :*

Elles sont inconstantes et plus tardives. De consistance variable, elles ont une taille modérée, une forme allongée ou arrondie. Indolores ou un peu sensibles, elles siègent surtout au niveau des os plats : sternum, côtes, crâne, clavicules, omoplates. Au niveau de la voûte crânienne, il peut exister au contraire des dépressions douloureuses.

— *Les fractures pathologiques :*

Elles constituent le troisième signe d'appel moins habituel. Le plus souvent latentes et méconnues cliniquement, elles sont alors découvertes par l'examen radiologique. Elles surviennent au niveau du rachis, des côtes, du sternum, des clavicules, du bassin. Elles consolident souvent dans des délais normaux.

LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Plusieurs types d'images peuvent s'observer, de préférence au niveau des os à moelle rouge, siège de la prolifération plasmocytaire maligne. Ainsi, les vertèbres, les côtes, le sternum, le crâne, le bassin, les fémurs et les humérus, peuvent être l'objet de lyse, de décalcification localisée ou diffuse, de tumeur ou de fracture.

Si l'on a montré au cours de ces dernières années qu'il pouvait exister des lésions condensantes, l'élément essentiel dans le diagnostic du myélome est la disparition de la trame osseuse, l'ostéolyse, à l'origine d'aspects radiologiques « malins ».

— *Les géodes ou les lacunes osseuses :*

Images de la lyse osseuse, elles sont les plus évo-

catrices. Arrondies ou ovalaires, de taille variable, elles créent des zones claires, radio-transparentes, d'aspect homogène. Elles réalisent une clarté à « l'emporte-pièce », sans condensation périphérique, sans réaction périostée. Selon leur taille et leur nombre, elles peuvent donner à l'os un aspect vermoulu, un aspect en nid d'abeilles, ou un aspect en peau de léopard, suivant qu'il s'agit de multiples petites lacunes, de lacunes plus grandes ou bien de lacunes volumineuses.

Ces images prédominent au niveau du crâne, des côtes et du sternum. On les trouve également au niveau du rachis, du bassin, des humérus et des fémurs.

— *Les images de décalcification* :

La transparence de l'os augmente et la trabéculation osseuse se raréfie au point de ne laisser subsister qu'un fin liseré cortical.

Cette forme de lésion prédomine souvent au niveau des vertèbres, associée fréquemment à des tassements vertébraux, et parfois à des images d'amputation vertébrale. Cette décalcification est localisée, mais aussi peut être généralisée, réalisant la myélomatose décalcifiante diffuse.

— *Les tumeurs* :

Elles sont plus rares, réalisant un aspect soufflé. Longtemps respectée, la corticale peut être interrompue. Au niveau du bassin et des os longs, il est courant de voir une structure en « bulle de savon » polygéodique.

— *Les fractures* :

Pouvant passer inaperçues, les fractures sont fréquentes, notamment celles des côtes.

L'ALTERATION DE L'ETAT GENERAL

Habituelle et précoce, elle est souvent la première en date, associant asthénie, anorexie, amaigrissement, pâleur, et fièvre inexpliquée, d'allure variable, souvent modérée.

LE RESTE DE L'EXAMEN CLINIQUE

Il met assez souvent en évidence des signes d'atteinte nerveuse par compression. Mais fréquente est l'atteinte rénale, qui se traduit le plus souvent par une protéinurie isolée, banale, ou par la protéinurie de Bence-Jones.

Plus rares, par contre, sont les autres manifestations viscérales : hépatomégalie discrète, splénomégalie modérée, micro-adénopathies, voire hémorragies sous divers aspects.

LE BILAN BIOLOGIQUE

Devant un tel tableau clinique et radiologique, chez un adulte d'âge moyen, faisant évoquer le diagnostic de maladie de Kahler, il convient de pratiquer un double bilan biologique, hématologique et immunologique.

Le bilan hématologique

• *L'étude du sang périphérique :*

Elle met en évidence une tendance à la pancytopénie périphérique. L'anémie, fréquente, est modérée et parfois intense. Elle est habituellement normocytaire et normochrome. Lors de l'étalement sur lame, le phénomène d'empilement des hématies en rouleau, évocateur de dysprotéinémie, retient l'attention.

La lignée blanche est quantitativement variable, allant de la leucopénie à l'hyperleucocytose ; qualitativement, elle est d'ordinaire normale, bien que les éléments mononuclés prédominent souvent.

Une plasmocytose sanguine est rare et discrète.

Les plaquettes sont normales, mais il peut exister une thrombocytopénie modérée et tardive.

• *L'étude de la moelle osseuse :*

Le médullogramme se fait par ponction sternale ou iliaque ,ou lorsque cela est possible, au niveau d'une zone radiologiquement suspecte.

Dans une moelle appauvrie globalement, les lignées myéloïdes normales sont étouffées, remplacées le plus souvent par une prolifération plasmocytaire intense, atteignant 30 à 70 % de plasmocytes. Cette dernière doit être supérieure à 5 % pour retenir le diagnostic de myélome.

A cette anomalie quantitative de plasmocytes se joignent des anomalies qualitatives. Il peut s'agir tantôt de plasmocytes de morphologie normale, tantôt d'éléments immatures (plasmoblastes ou proplasmocytes), ou bien de plasmocytes franchement anormaux, ce qui peut conduire à une classification en myélome à cellules différenciées de type adulte ou de type jeune et en myélome à grandes cellules indifférenciées.

En effet, plusieurs aspects morphologiques des cellules plasmocytaires sont décrits dans la maladie de Kahler.

A côté des deux types principaux de plasmocytes aisément reconnaissables (petite cellule adulte à noyau dense excentré, à chromatine en rayon de roue et cytoplasme abondant basophile, rempli de matériel ergastoplasmique ; grande cellule jeune et polymorphe dont le

noyau plus central fortement nucléolé à chromatine dense occupe la majeure partie du volume global cellulaire) existent des formes aberrantes. Celles-ci doivent leur originalité en grande partie au cytoplasme qui permet de définir la cellule mûriforme de Mott, la cellule à cytoplasme « flammé », à inclusions hyalines ou cristalloïdes, et d'autre part aux modifications nucléaires. Les noyaux sont uniques, bourgeonnants ou multilobés, ou multiples.

La plasmocytose peut être, dans certains cas, discrète, ou même manquer. Il faut alors renouveler les ponctions de moelle, la prolifération plasmocytaire étant très souvent nodulaire, et se faisant, de ce fait, « en îlots ». Au moindre doute, il convient de pratiquer une ponction-biopsie osseuse, ou même de ponctionner d'autres territoires en fonction de la clinique.

La P.B.O. sera généralement associée au médullogramme. En fonction des caractères de la zone prélevée (nodule tumoral ou lésion diffuse), la substitution des lignées hématopoïétiques normales par les cellules décrites sera plus ou moins complète. Au contact de la prolifération médullaire, le tissu osseux peut demeurer normal ou se modifier si la prolifération est intense.

Ces modifications sont à type de raréfaction porotique des travées, plus rarement d'ostéomalacie ou d'ostéocondensation par endophytose ostéoblastique.

Le bilan immunologique

Il met en évidence l'existence d'une dysglobulinémie, ensemble des anomalies des protéines sériques.

- *Dans le sérum :*

La vitesse de sédimentation est habituellement très accélérée, dépassant 100 mm dès la première heure, mais elle peut être peu augmentée, ou même normale.

Les protides totaux sont augmentés, dans plus de la moitié des cas.

L'électrophorèse des protides met en évidence le plus souvent la protéine myélomateuse sous forme d'un pic aigu très homogène situé dans la zone des γ globulines, plus rarement dans les β globulines, ou exceptionnellement dans les $\alpha 2$ globulines, selon la mobilité de la globuline myélomateuse. Les gobulines normales par contre sont diminuées.

L'immuno-électrophorèse permet de préciser le type immunologique de l'anomalie sérique observée. Dans les deux-tiers des cas environ, on trouve une Ig G ; dans un tiers des cas, une Ig A et rarement une Ig D. Exceptionnellement, il peut s'agir d'un Ig E, ou d'une protéine de Bence-Jones isolée. Enfin, dans de rares cas, il n'est guère possible de mettre en évidence une paraprotéine sérique ou urinaire alors que les critères cliniques, radiologiques et hématologiques du myélome ont été recueillis.

De caractère monoclonal, la paraprotéine ne comporte dans sa molécule qu'un seul type de chaîne légère : soit le type kappa, soit le type lambda.

Il arrive que dans certains cas, la paraprotéine myélomateuse soit de nature cryoglobulinique. D'autre part, la présence de deux paraprotéines différentes est exceptionnelle ; elle traduirait, alors, l'existence d'une double population plasmocytaire pathologique. Enfin, le terme de « paraprotéine » semble impropre, puisque les globulines myélomateuses seraient des protéines normales. Il s'agirait donc d'une anomalie quantitative résultant d'un phénomène de sélection clonale.

L'importance de l'hyperprotidémie aux dépens de l'immunoglobuline monoclonale est souvent responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine qu'il est intéressant de mesurer au cours du bilan diagnostique.

• *Dans les urines :*

On pratique la recherche systématique de la protéine « thermosoluble » de Bence-Jones, qui est retrouvée dans la moitié de cas environ. C'est une protéine qui précipite entre 45° et 60°, et qui se dilue à nouveau à l'ébullition.

L'immuno-électrophorèse précise sa structure qui est semblable à une des chaînes légères du même type que l'immunoglobuline monoclonale sérique.

Ainsi, le *diagnostic est établi dans la forme complète* regroupant douleurs, altération de l'état général, images radiologiques évocatrices, plasmocytose médullaire et dysglobulinémie monoclonale.

Il convient alors d'ÉTABLIR UN BILAN PRONOSTIQUE, en complétant le bilan biologique et en pratiquant un bilan viscéral à la recherche de manifestations viscérales et de complications.

Ainsi certains métabolismes seront étudiés.

En effet, l'étude du métabolisme phospho-calcique décèle assez souvent une hypercalciurie. D'autre part, l'hypercalcémie, témoin de la destruction osseuse, est classique. (Il peut aussi exister des manifestations cliniques d'accompagnement).

Les phosphatases alcalines sont normales ou peu élevées.

De plus, l'étude du métabolisme lipidique montre que, habituellement, les lipides totaux et le cholestérol sont abaissés. L'existence d'une hyperlipémie a été exceptionnellement rapportée, dans certains myélomes de type Ig A, attribuée à la présence d'anticorps anti-lipoprotéines.

LE BILAN VISCERAL
ET LES COMPLICATIONS

Les manifestations viscérales dépendent de plusieurs facteurs, variés et pouvant s'intriquer, tels que l'infiltration plasmocytaire, la dysprotidémie, l'amyloïdose, le faible pouvoir immunitaire de la globuline anormale.

Les complications, très fréquentes, ouvrent parfois la scène clinique.

— L'infiltration plasmocytaire :
Elle peut se localiser au niveau du foie, de la rate et des ganglions et elle ne se traduit, le plus souvent, que par une symptomatologie clinique discrète, dans l'augmentation de volume du viscère atteint.

— L'amylose :

La dysprotidémie peut être à l'origine d'un dépôt de substance amyloïde selon une topographie préférentielle au niveau de la peau et des muqueuses, des articulations et des gaines synoviales, des muscles et de l'appareil cardio-vasculaire, de l'appareil digestif. On a décrit, comme particulièmement évocatrice, la triade symptomatique glosso-palpébro-digitale.

— Les manifestations rénales et les complications :

Un bilan complet rénal est indispensable, permettant notamment de distinguer la protéinurie myélomateuse d'une protéinurie vraie, secondaire à l'altération rénale par la maladie. Celle-ci peut résulter de mécanismes variés tels qu'une infiltration plasmocytaire, une amylose, une hypercalcémie, ou un processus infectieux. La simple protéinurie isolée peut exister, sans autre signe d'atteinte rénale, mais les complications sont fréquentes et de

signification pronostique défavorable. Le plus souvent il s'agit d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec signes d'insuffisance rénale chronique, mais sans œdème ni hypertension artérielle. Au point de vue anatomo-pathologique, l'atteinte rénale est constituée de lésions à prédominance tubulaire, accessoirement interstitielle et glomérulaire.

On observe des cylindres protidiques prédominant dans le tube distal, avec réaction cellulaire plasmodiale et aplatissement des cellules épithéliales des tubes intéressés.

Plus rare est le tableau d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, survenant principalement au cours d'un état de déshydratation ou lors de la pratique accidentelle d'une U.I.V., contre-indication formelle. Syndrome néphrotique et syndrome de Fanconi, acquis de l'adulte, peuvent beaucoup plus rarement être observés.

— Les complications neurologiques :

Elles sont assez fréquentes et diverses autant dans leur cause que dans leur traduction.

Il s'agit notamment de syndrome de compression médullaire et de la queue de cheval dus à des fractures ou à des tassements vertébraux, ou bien liés à un processus d'infiltration plasmocytaire de l'étui dure-mérien.

Il peut aussi exister des manifestations nerveuses périphériques avec atteinte isolée d'une racine, ou avec polyneuropathie distale sensitivo-motrice.

Plus rares sont les manifestations cérébrales, multiples dans leur expression : céphalées, paralysies des nerfs crâniens, hypertension intra-crânienne, crises

comitiales et troubles psychiques éventuellement.

— Les complications hématologiques :

Il n'est pas rare d'observer une anémie ou un syndrome hémorragique sous forme de purpura, de gingivorragies, d'épistaxis, d'hémorragies digestives ou même rétiniennes, lié à une thrombopénie, à une thrombopathie ou bien à l'action anti-coagulante et capillarotoxique de la dysprotéinémie.

La physiopathologie de l'anémie est liée à une substitution du contingent hématopoiétique normal par les cellules myélomateuses et à l'hyperprotidémie.

Cette dernière, en effet, est responsable d'une élévation du volume plasmatique, pour des raisons de pression oncotique. Il se crée une dilution du sang dans le système vasculaire, et de ce fait une fausse anémie.

Les mesures de la masse globulaire se font au chrome radioactif, et celles de la masse plasmatique à l'iode 131.

L'un des éléments qui permet d'y penser est la dissociation entre l'état clinique satisfaisant (les muqueuses sont normales) et les chiffres de globules rouges abaissés. Il existe une contre-épreuve basée sur le résultat de la numération globulaire après plasmaphérèse.

Un syndrome d'hyperviscosité sanguine et une cryoglobulinémie sont en outre à rechercher.

— Les complications infectieuses :

Elles sont très fréquentes car les défenses immuni-

taires sont fortement compromises par abaissement du taux des gamma globulines actives. Infections broncho-pulmonaires aiguës et infections urinaires récidivantes peuvent assombrir le tableau clinique.

Enfin, à titre de complication, peuvent survenir une hyper-uricémie, liée à l'atteinte rénale et à la chimiothérapie, ou d'autres localisations beaucoup plus rares du myélome : localisations cutanéo-muqueuses, digestives, laryngées, glandulaires ou autres.

EVOLUTION

Hormis certains cas rarissimes de plasmocytomes solitaires, étudiés plus loin, les myélomes sont des affections malignes toujours mortelles dont la durée d'évolution est en moyenne de deux ans, mais avec des variations de quelques mois à plusieurs années.

D'aussi longues survies sont exceptionnelles. En général, la mort ne tarde pas à apparaître dans un tableau de cachexie progressive, avec anorexie, fièvre, troubles digestifs, fractures et douleurs osseuses entraînant l'insomnie, confinant le malade au lit, qui devient définitivement grabataire. La survenue d'une complication du fait de la maladie, ou parfois même du traitement, peut hâter l'issue fatale.

Responsable du décès de plus de la moitié des sujets atteints de myélome, l'insuffisance rénale chronique évolutive est la complication majeure à redouter.

La tubulopathie kahlérienne est un élément fondamental dans le tournant évolutif de la maladie. Il semble qu'elle soit sous la dépendance directe de la dysglobulinémie, ou, plus précisément, liée à l'élévation progressive du taux de l'immunoglobuline sérique. Dans certains cas, elle peut être compliquée de néphrite interstitielle et de glomérulopathie membraneuse et endocapillaire.

LES FORMES CLINIQUES

Relativement peu nombreuses, les formes cliniques ont une expression particulière et fort variée.

•*Les plasmocytomes solitaires*

Ils se caractérisent par une prolifération plasmocytaire localisée et par l'absence, le plus souvent momentanée, du tableau biologique typique du myélome dont le stade de généralisation apparaîtra dans un avenir proche ou lointain, de quelques mois à plusieurs années.

Il intéresse les os ou les parties molles. Le plasmocytome osseux solitaire, touche préférentiellement les os longs (humérus et fémur notamment), les vertèbres, le massif cranio-facial, l'omoplate et le bassin.

Les plasmocytoses solitaires peuvent aussi être localisés au niveau des voies aéro-digestives supérieures, la tumeur étant en principe unique, ou bien, moins souvent, au niveau du tube digestif, ou plus rarement encore au niveau de l'appareil pulmonaire, de l'appareil génito-urinaire, du système nerveux central, du système musculaire, des glandes ou autres viscères. Le diagnostic, qui peut être difficile, est établi sur les seules données de la biopsie, car à type de lacune, la lésion n'a aucun caractère radiologique spécifique.

L'évolution est variable :

Ou bien ils restent, dans de rares cas, isolés ; ou

ils donnent lieu à une transformation maligne locale (sarcomes plasmocytaires), abrégeant rapidement la vie du sujet ; ou ils donnent naissance, en un temps variable, à un myélome caractéristique, par généralisation secondaire. Le plasmocytome solitaire serait d'ailleurs pour certains une forme de début de la maladie de Kahler.

• *Les leucoses à plasmocytes*

Elles réalisent un tableau clinique comparable à celui d'une leucose aiguë. L'atteinte osseuse, quand elle existe, est typique du myélome. Mais elle peut être discrète, voire absente. Il existe de plus des signes d'insuffisance rénale.

Sur le plan hématologique, outre une anémie souvent extrême, une thrombocytopénie majeure, l'hyperleucocytose se fait aux dépens d'une plasmocytose sanguine importante. Le myélogramme confirme la prolifération plasmocytaire médullaire.

Les anomalies humorales sont souvent identiques à celles du myélome typique.

L'évolution aboutit rapidement vers la mort, en quelques semaines à quelques mois.

Cette forme ne serait qu'une variante anatomo-clinique de la maladie de Kahler. Entre ces deux entités cliniques on a décrit, en effet, de multiples formes de passage.

• *Le myélome à protéine de Bence-Jones* (*P.B.J.*)

Le plus souvent clinique, radiologie et hématologie réalisent un tableau évocateur ou caractéristique, mais le bilan biologique est particulier : la V.S. est normale, les protides sanguins sont normaux ou diminués, l'électrophorèse sérique est normale. Voire même, il peut exister une agamma-globulinémie. A l'immuno-électrophorèse du

sérum, on observe une diminution importante des immunoglobulines normales, mais pas d'anomalie qualitative, à l'exception d'une chaîne légère difficilement mise en évidence.

C'est à l'immuno-électrophorèse urinaire que l'on retrouve la P.B.J., de type kappa ou lambda. Cette forme de myélome à P.B.J. constitue donc une variante immunologique.

• *Le myélome non sécrétant*

Cette forme rare, sans globuline myélomateuse sérique ni urinaire, est confirmée par le médullogramme qui montre la prolifération plasmocytaire anormale. La globuline myélomateuse serait synthétisée dans le plasmocyte mais non excrétée de la cellule. Sa mise en évidence nécessite des techniques d'immunofluorescence.

• *Le myélome avec hyperlipidémie*

On observe éventuellement, dans cette forme de myélome, des signes d'artériosclérose, un xanthélasma, ou des xanthomes cutanés. Les lipides sanguins sont considérablement élevés, pouvant dépasser un taux de 50 g/l.

Cette élévation porte sur les trois fractions : cholestérol, triglycérides et phospho-lipides. La globuline myélomateuse se comporterait comme un auto-anticorps antilipoprotéine et serait à l'origine de cette hyperlipidémie.

• *La myélomatose décalcifiante diffuse de Weissenbach et Lièvre*

Forme rare, elle est caractérisée par son syndrome radiologique qui est une déminéralisation diffuse osseuse homogène.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le tableau du myélome plasmocytaire, lorsqu'il est caractéristique, ne prête guère en principe à confusion. Cependant, par son polymorphisme extrême et par le fait qu'aucun de ses signes n'est pathognomonique pris isolément, il arrive parfois qu'il soit nécessaire de discuter assez longuement ce diagnostic.

Si la clinique à elle seule fait craindre, par le caractère des douleurs et le mauvais état général, une affection maligne, les images radiologiques pour leur part font soupçonner plusieurs types d'affection.

Le plasmocytome solitaire doit faire évoquer un kyste solitaire osseux ou kyste anévrysmal, ou une tumeur à cellules géantes à forme lytique. Mais le diagnostic des plasmocytomes est histologique, avec la mise en évidence d'une prolifération plasmocytaire en nappes denses et dans un stroma pauvre. Néanmoins, l'existence de pseudo-tumeurs inflammatoires à plasmocytes, localisées à différents niveaux, explique certaines difficultés à établir un diagnostic histologique.

Les images de décalcification diffuse doivent faire critiquer l'éventualité d'une ostéoporose, ou d'une ostéomalacie, d'une hyperparathyroïdie.

Les images d'un cancer secondaire des os sont également trompeuses, d'autant qu'elles peuvent être absolument identiques et que le tableau clinique est bien proche de celui du myélome. Les images multigéodiques sont à comparer avec celles des réticuloses ou celles des cancers secondaires, devant faire suspecter l'existence d'une métastase et rechercher un cancer primitif du sein le plus souvent, de la thyroïde ou du rein.

Le myélogramme doit faire encore discuter un cancer secondaire qui peut donner une plasmocytose réactionnelle, généralement modérée et composée de

plasmocytes normaux ; il doit de même faire discuter une macroglobulinémie atypique de Waldenström dans des formes à cellules lymphoplasmocytaires ou à infiltration plasmocytaire médullaire. La seule constatation d'une plasmocytose médullaire importante doit aussi faire évoquer une leucémie aiguë à plasmocytes dont les anomalies cytologiques sont voisines de celles du l'hémogramme et l'absence d'anomalie des immunomyélome. Mais la sévérité extrême du tableau clinique, globulines sont les éléments du diagnostic. D'autres états pathologiques enfin peuvent s'accompagner d'une plasmocytose médullaire le plus souvent modérée et d'intérêt mineur. Parmi eux, citons certains états suppuratifs chroniques, certaines amyloses non myélomateuses, des tumeurs thymiques, des affections auto-immunes, voire des dysglobulinémies africaines.

La constatation électrophorétique et l'identification par l'immunoélectrophorèse d'une paraprotéine ne sont pas la condition suffisante pour poser le diagnostic de myélome multiple. En effet, dans ce cadre de dysglobulinémies monoclonales ou de gammopathies monoclonales non kahlériennes, il convient d'analyser et de discuter différentes grandes hypothèses diagnostiques.

En premier lieu, il faut éliminer les autres dysglobulinémies malignes. La mise en évidence de la nature gamma M de la paraprotéine sérique permet, en présence d'une hypergammaglobulinémie monoclonale, d'identifier facilement la maladie de Waldenström, du moins en principe, car il est des cas de macroglobulinémie avec infiltration plasmocytaire prédominante difficiles à classer. Moins aisée à différencier est la maladie des chaînes lourdes, affection très rare qui est caractérisée par l'existence, dans le sérum et dans les urines du malade, de fragments Fc de chaînes lourdes d'immunoglobulines IgG ou IgA.

L'allure clinique de l'affection est déterminée par

le type de chaîne lourde en cause. La maladie des chaînes lourdes alpha semble apparentée au tableau du « lymphome méditerranéen », alors que la maladie des chaînes lourdes gamma associe à la dysglobulinémie une hépatomégalie et une prolifération maligne de la lignée lymphocytaire.

En second lieu, il convient d'éliminer certaines gammopathies monoclonales secondaires à différentes affections, qu'elles soient bénignes ou malignes.

On les observe notamment au cours des hémopathies malignes, et surtout de la leucémie lymphoïde chronique, au cours de certains lymphoréticulosarcomes, de la maladie de Hodgkin, au cours de certains cancers, mais encore au cours de nombreuses autres affections comme certaines anémies hémolytiques auto-immunes, certains syndromes avec déficits immunitaires primitifs, certaines suppurations chroniques, l'amylose, l'agammaglobulinémie congénitale, certaines cirrhoses...

Quelques particularités caractérisent, de plus, les paraprotéines mises en évidence au cours des hémoréticulopathies malignes. Le taux de la paraprotéinémie est en général faible. Au cours de l'évolution de la maladie il est constant, ou même abaissé. Par ailleurs, le taux des immunoglobulines normales est conservé, voire augmenté.

En dernier lieu, il reste à envisager le problème des gammopathies monoclonales idiopathiques.

Elles concernent des sujets, âgés le plus souvent, qui, en dehors de toute anomalie clinique ou biologique décelable, ont une paraprotéine dans leur sérum.

Son taux est généralement inférieur à 10 grammes par litre. Le taux des autres immunoglobulines, lui, n'est pas diminué.

De tels cas ne seraient pas exceptionnels. Ils méritent surtout d'être surveillés de près, car chez certains d'entre

eux une maladie de Kahler peut apparaître avec l'évolution, parfois après de nombreuses années.

Selon Norgaard, qui a effectué des travaux sur l'évolution préclinique du myélome, et qui a pu observer et décrire cinq cas semblables, l'évolution des symptômes semble avoir lieu dans l'ordre suivant : paraprotéinémie puis anémie et augmentation de la plasmocytose médullaire, enfin symptômes cliniques et altérations radiologiques osseuses.

Selon certains auteurs, dans les cas où la dysglobulinémie monoclonale isolée est symptomatique d'un « myélome encore latent », l'augmentation progressive du taux de l'immunoglobuline pathologique « prend alors une valeur d'alarme en ce sens ».

A l'heure actuelle rien ne permet de préjuger de l'évolution de la paraprotéine isolée, et il est impossible de la considérer d'emblée comme un signe précurseur de myélome. Ne reste-t-elle pas bien souvent isolée, durant des années, et exempte de toute manifestation pathologique ?

C'est pourquoi d'aucuns préfèrent désigner ces cas de gammopathies par « hyper-immunoglobulinémie monoclonale idiopathique ».

Ainsi, toute anomalie protéinique, dans ce contexte, sera l'objet d'une surveillance régulière et prolongée afin de connaître son devenir, bénin ou malin.

LE TRAITEMENT DU MYELOME

La base du traitement est essentiellement représentée par l'administration de drogues antimitotiques dans le but d'arrêter la prolifération plasmocytaire maligne, et par voie de conséquence, d'agir sur ses effets.

D'évolution toujours fatale, le myélome a une durée d'évolution, spontanée ou traitée, extrêmement variable. Aussi, pour juger de l'efficacité thérapeutique des drogues utilisées et pour apprécier la qualité d'une éventuelle rémission thérapeutique, est-il nécessaire d'adopter des critères stricts de surveillance et d'efficacité.

LES MOYENS THERAPEUTIQUES

• *La chimiothérapie antimitotique :*

Actuellement, deux médicaments, dont l'efficacité paraît certaine, sont utilisés. Il s'agit du Melphalan, spécialisé sous le nom d'Alkéran* et de la Cyclophosphamide, connue sous le nom d'Endoxan*. D'autres médications chimiques, notamment l'Uréthane, ont été progressivement abandonnées.

Le melphalan

Synthétisé par Bergel et Stock en 1953, le Melphalan est une moutarde azotée qui porte le nom chimique de Para-di (2 chloro-éthyl) amino-L-phénylalanine. C'est le

dérivé lévogyre de la Sarcolysine. Il peut s'administrer par voie intra-veineuse, ou le plus souvent par voie orale (comprimé à 2 mg).

Il existe deux protocoles d'utilisation :

La première méthode consiste en un traitement discontinu à fortes doses (0,2 mg/kg/jour) pendant 5 à 6 jours. Ces cures sont répétées toutes les 6 à 8 semaines.

La deuxième méthode consiste en un traitement continu à doses faibles (0,08 mg/kg/jour au début, puis 0,05 mg/kg/jour en dose d'entretien).

Le danger d'hypoplasie médullaire, leucopénie et thrombopénie étant observées notamment, impose une surveillance biologique très stricte. Lors du traitement d'attaque, l'hémogramme est à surveiller deux fois par semaine ; lors du traitement d'entretien, la surveillance comprendra un hémogramme mensuel, un dosage de l'immunoglobuline monoclonale tous les trois à six mois et un myélogramme tous les trois, tous les six, ou tous les douze mois.

Mais ces moyens de contrôle dépendent de la forme évolutive du myélome et restent à discuter.

La cyclophosphamide

C'est également une moutarde azotée, spécialisée sous le nom d'Endoxan* qui porte le nom chimique de N, NBis (béta-chloréthyl) N'O-propylène phosphoramide. Elle se présente sous forme d'ampoules injectables par voie intraveineuse ou intramusculaire, dosées à 100 et 200 mg, et de comprimés dosés à 50 mg. On peut utiliser un traitement discontinu à dose unique de 1 g par m^2 de surface corporelle, répétée toutes les trois semaines, ou un traitement continu à la dose de 10 mg/kg/jour pendant trois à quatre jours, puis de 2 mg/kg/jour.

Là encore, un contrôle hématologique rigoureux est

nécessaire.

• *La corticothérapie :*

Appréciée de façon très différente, elle peut avoir un effet intéressant sur l'état général, principalement sur les douleurs osseuses.

Elle sera utilisée avec une grande prudence, en cas d'insuffisance rénale, et si cette dernière est majeure elle doit être formellement contre-indiquée.

L'administration de fortes doses discontinues semble préférable.

• *Les androgènes et les anabolisants de synthèse :*

Ils sont surtout utiles en cas d'anémie et dans les formes hyperalgiques. Ils sont prescrits à fortes doses lorsque l'anémie est profonde.

• *Les plasmaphérèses :*

Elles consistent à réinjecter au sujet ses globules rouges, après extraction du plasma à partir d'un prélèvement de son sang de 500 à 1.000 millilitres. L'indication majeure en est le syndrome d'hyperviscosité sérique responsable d'hémorragies, de rétinopathie et de troubles neurologiques pouvant aboutir au coma dysprotéinique.

L'anémie par dilution (augmentation du volume plasmatique) en représente éventuellement une seconde indication.

• *Les traitements à visée symptomatique :*

— Les antalgiques usuels :

Ils deviennent inefficaces à la longue.

— Les transfusions :

Les transfusions de globules déplasmatisés sont parfois nécessaires pour corriger une anémie.

— La vitamine B 12 :

Son utilisation à très fortes doses (5 000 gamma/jour) peut rendre de bons services, à titre antalgique.

— Les antibiotiques et les gamma-globulines :

Ils traitent les infections qui sont souvent sévères et récidivantes.

— Les mesures orthopédiques :

Elles sont souvent utiles.

• *La radiothérapie :*

Moins utilisée actuellement elle conserve ses indications dans le traitement des lésions osseuses localisées douloureuses et des tassements rachidiens qui menacent la moelle.

Il s'agit d'irradiations locales par cobalt-thérapie, à raison d'une dose de 3 000 rads administrée en une quinzaine de jours.

L'effet antalgique obtenu est manifeste et durable. Dans certains cas, la radiothérapie permet de prévenir ou de retarder l'apparition de complications fonctionnelles éventuelles.

Effectuée au niveau d'un foyer de fracture, elle peut permettre aussi d'obtenir une recalcification et une bonne consolidation.

• *La chirurgie :*

Lorsque les os longs sont atteints on pratique un enclouage centro-médullaire.

En cas de paraplégie par compression, une laminectomie décompressive peut être envisagée.

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La forme habituelle non compliquée

A l'heure actuelle, le choix de l'antimitotique et de la méthode du traitement, continue ou discontinue, est difficile, car il diffère selon les écoles et les cas cliniques.

Aussi, face à cette incertitude dans les indications, est-il souhaitable d'utiliser le deuxième produit après un intervalle libre de un à deux mois, lorsque le premier aura été jugé inefficace. Quel que soit le médicament utilisé, il semble préférable, sauf impossibilité, de ne pas interrompre trop longuement la médication, sous peine de favoriser les rechutes.

Le myélome solitaire

L'exérèse chirurgicale doit être pratiquée chaque fois qu'elle est possible, ou sinon une cobalt-thérapie sera entreprise.

Les formes compliquées

— L'insuffisance rénale :

Lorsque l'insuffisance rénale est modérée, la chimiothérapie est utilisée. Mais une réduction des doses et une surveillance hématologique rigoureuse s'imposent d'autant plus que l'insuffisance rénale est plus sévère. Lorsque l'insuffisance rénale est majeure, l'interruption de la chimiothérapie et un traitement spécifique s'im-

posent.

— L'hypercalcémie :

Elle peut survenir à tout moment de l'évolution. Lorsqu'elle est importante, une corticothérapie sera nécessaire.

— L'aplasie médullaire :

Malgré la surveillance hématologique systématique, l'aplasie médullaire peut survenir et nécessitera dans ce cas l'arrêt de la chimiothérapie et la mise en route d'une androgénothérapie, de transfusions, d'injections de gammaglobulines et un traitement antibiotique polyvalent. La surveillance hématologique rigoureuse devrait mettre à l'abri le malade d'une aplasie toxique, mais l'extension de la prolifération plasmocytaire peut entraîner une insuffisance médullaire progressive.

Le diagnostic différentiel entre ces deux mécanismes physiopathologiques est difficile et il repose sur les résultats de ponctions-biopsies osseuses, pratiquées dans plusieurs territoires. Malgré ces résultats, la décision d'une poursuite ou d'une abstention thérapeutique reste délicate à prendre.

LES CRITERES D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

La réponse à la thérapeutique n'est pas immédiate, et ce n'est qu'après plusieurs semaines de traitement que les premiers effets objectifs sont observés.

La sédation des douleurs est un des effets les plus fréquents du traitement, mais leur caractère subjectif en fait un mauvais critère d'appréciation.

L'amélioration de l'état général est également très fréquente, mais elle constitue un critère discutable, car elle dépend de bien des facteurs, de même que la vitesse de sédimentation et l'azotémie.

La majorité des auteurs reconnaissent comme valables les critères suivants :

— la réduction du taux de la paraprotéine sérique si elle est au moins égale à 30 % du chiffre initial, et de la paraprotéine urinaire, si elle est au moins égale à 50 % de la valeur initiale ;

— l'abaissement de la protéinurie de Bence-Jones, s'il s'agit de myélome à P.B.J. exclusive ;

— la diminution de la plasmocytose médullaire d'au moins 40 % de plasmocytes par rapport au taux initial ;

— le taux d'hémoglobine si, inférieur à 10 % en période initiale, il vient à s'élever de plus de 2 g sans l'apport de transfusions récentes ;

— la diminution des images radiologiques, qui est d'ailleurs très rare.

En conclusion, les meilleurs tests pour suivre l'efficacité du traitement sont les modifications du taux sérique de la protéine anormale, l'élévation du taux de l'hémoglobine et la réduction de la plasmocytose médullaire.

LES RESULTATS THERAPEUTIQUES

Si le pronostic du myélome est sombre, conduisant le malade vers une mort certaine à plus ou moins brève échéance, la chimiothérapie cependant, depuis quelques années, peut atténuer ou même faire disparaître pour un temps les signes cliniques, biologiques et parfois radiologiques et donne, de la sorte, au malade un certain « confort dans sa maladie ». Elle paraît également, depuis l'introduction des agents alkylants, prolonger la durée d'évolution du myélome de façon appréciable, augmentant ainsi l'espérance de vie du sujet traité, dont la médiane de survie est actuellement d'environ vingt-quatre mois.

La réponse à la thérapeutique n'est pas immédiate et ce n'est qu'après plusieurs semaines de traitement que l'on pourra en noter les premiers effets objectifs. Il faudra donc poursuivre un certain temps le traitement en cours avant de conclure, en l'absence d'amélioration, à un éventuel échec et de modifier ce traitement.

La sédation et la disparition de l'élément douloureux sont un des effets les plus fréquents et les plus précoces d'apparition. De même, l'amélioration de l'état général est souvent observée.

Tous les signes objectifs ne s'améliorent pas parallèlement. Divers degrés les distinguent.

La réduction des paraprotéines sériques et urinaires est incontestable, bien que de degré variable. La dispa-

rition totale du pic myélomateux est exceptionnelle. Il en est de même du retour à la normale des immunoglobulines normales. Quant à la remontée de l'albumine, c'est un phénomène corollaire.

La diminution de la plasmocytose médullaire se voit assez souvent, dans la moitié des cas environ.

L'ascension de l'hémoglobine survient environ dans un tiers des cas.

Peuvent également rentrer dans les normes calcémie et azotémie. L'effet sur les images radiologiques est rare. Il est exceptionnel que les lésions ostéolytiques soient améliorées. Par contre, on peut observer l'arrêt de la lyse osseuse.

Il peut exister tout aussi bien, même sous traitement, une aggravation des lésions osseuses et notamment une accentuation des déformations attribuée en partie à la « resocialisation » du malade, du fait de l'amélioration des signes subjectifs.

Aussi importante que soit cette rémission, elle n'est cependant jamais complète. Après un laps de temps plus ou moins long, la rechute ne tarde pas à apparaître lors d'une nouvelle poussée évolutive de la maladie.

Ces poussées, avec le temps, seront de plus en plus dures à maîtriser, et les rémissions de moindre qualité.

L'étude de la survie est évaluée soit à partir des premiers symptômes, soit à partir du diagnostic, ou depuis le début du traitement. Elle nécessite un recul suffisant, condition souvent difficile à obtenir puisque certains myélomes, on le sait, ont une longue survie. Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la survie à des fins statistiques. La survie moyenne d'un groupe de malades n'est autre que la moyenne arithmétique des survies de chaque malade du groupe, dont tous les éléments sont décédés.

Lorsqu'il existe, dans le groupe, des survivants, on recherche alors la survie médiane du groupe qui est le temps au bout duquel 50 % des malades considérés sont morts.

Le manque de recul nécessaire est suppléé par le calcul du taux de survie par la méthode actuarielle de survie, fondée sur le principe que la mortalité des sujets pour lesquels le recul nécessaire manque, peut être déduite de la mortalité du groupe de malades pour lesquels le recul est suffisant. Les taux de survie calculés de cette façon, bien que différents de ceux établis par la méthode classique, semblent plus proches de la réalité.

A la lumière des publications parues jusqu'à ce jour, la comparaison des différents éléments contribuant à l'étude de l'évaluation de la survie s'impose. Aussi a-t-il paru souhaitable de donner quelques résultats chiffrés à propos des survies moyenne, médiane et maximale, et des taux de survie, sous forme de tableau comparatif dans un ordre chronologique.

Pour conclure, soulignons l'importance dans l'appréciation des résultats thérapeutiques non seulement de la durée de la survie, mais aussi de sa qualité.

D'ailleurs, il est intéressant de noter que le temps de survie n'est pas rigoureusement lié à la qualité du résultat thérapeutique, mais que lorsque la réponse au traitement est nulle, le décès ne tarde pas à survenir.

Soulignons enfin la difficulté de l'analyse et de l'interprétation des résultats, liée à la complexité de l'affection elle-même, à son histoire naturelle, et au faible nombre de cas étudiés, quelques exceptions mises à part, pour chaque publication de travaux. Si la majorité des auteurs s'accorde à reconnaître une augmentation certaine de l'espérance de vie des kahlériens traités par la chimiothérapie, il faut néanmoins faire preuve d'une grande prudence pour ne pas imputer à un médicament un bénéfice qui aurait pu être acquis sans son concours.

CHAPITRE SECOND

FACTEURS PRONOSTIQUES DU MYELOME CITES DANS LA LITTERATURE

TABLEAU COMPARATIF DES SURVIES MOYENNE, MEDIANE ET MAXIMALE, ET DES TAUX DE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE, DE 1928 A NOS JOURS, A PROPOS DU MYELOME TRAITE OU NON

QUELQUES CAS DE MYELOME A LONGUE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE

FACTEURS PRONOSTIQUES DU MYELOME CITES DANS LA LITTERATURE

Un bilan aussi complet que possible, à la recherche de multiples facteurs pronostiques, est indispensable pour établir le devenir de cette affection dont l'expression est si polymorphe. D'une certaine manière, l'analyse de tous les éléments intervenant dans l'évolution du myélome permet, sur une base solide, d'avoir une vue d'ensemble pour évaluer et pour prévoir, sans certitude toutefois, une durée approximative de survie.

Différents auteurs, dans la littérature, citent, comme ayant une signification pronostique, les divers éléments suivants : l'âge et le sexe du sujet ; le génie évolutif du myélome ; son type cellulaire et son type biochimique ; le moment du diagnostic, l'évolution préclinique de l'affection et la durée des symptômes avant le diagnostic ; son mode d'expression clinique et l'analyse de ses différents paramètres : cliniques, biologiques et radiologiques ; enfin, la sensibilité ou la qualité de la réponse au traitement.

• *L'âge du sujet :*

La durée d'évolution du myélome, selon les travaux de VIDEBAECK et JOHANSEN, de FEINLEIB et MAC-MAHON, et de HOOGSTRATEN et Coll. plus récemment, serait fonction de l'âge du patient. Pour ces auteurs, la survie serait plus longue chez les sujets jeunes. Pour les deux pre-

miers groupes d'auteurs, elle serait plus courte chez les sujets âgés. Toutefois, INNES et NEWALL, ainsi que SAPPORTA et Coll. dernièrement, ne trouvent pas de rapport entre l'âge et la survie.

• *Le sexe :*

Les travaux de FEINLEIB et MAC-MAHON font état d'une survie plus longue chez les femmes que chez les hommes, bien que VIDEBAECK et JOHANSEN auparavant aient fait mention d'une égalité de survie dans les deux sexes.

• *La race et la religion :*

Selon FEINLEIB et MAC-MAHON, qui ont comparé la race blanche à la race noire, le facteur racial ne serait pas un élément pronostique puisque la survie serait identique chez les populations de race blanche et celles de race noire. Par contre, ils ont souligné, dans leurs constatations, l'existence d'un facteur éthique donnant aux femmes de religion israélite une plus longue survie.

• *Le type cellulaire du myélome :*

Pour certains auteurs, le type cellulaire du myélome interviendrait en prolongeant la survie dans les formes à cytologie plasmocytaire adulte et, inversement, en écourtant d'autant plus l'évolution des formes à cytologie plasmocytaire jeune, que leurs éléments plasmocytaires seraient plus jeunes et atypiques et plus proches des cellules réticulo-histiocytaires.

Cependant, INNES et NEWALL estiment que la survie n'apparaît pas être liée à l'apparence histologique des lésions.

• *Le type biochimique du myélome :*

Pour certains auteurs, le type biochimique du myélome interviendrait. Mais cette corrélation entre le type antigénique des chaînes et l'évolution spontanée de l'affection est niée par certains autres.

Ainsi, pour UNDRITZ et pour VIDEBAECK et JOHANSEN, les bêta myélomes, comparés aux gamma myélomes, auraient une évolution plus rapide. Tandis que pour BETUEL et CREYSSEL, qui ont également fait des statistiques de survie, il ne semble pas exister de différence appréciable entre les deux. De plus, l'évolution spontanée des gamma A myélomes, selon DRIVSHOLM, serait plus courte que celle des gamma G myélomes. Cette sévérité plus grande des gamma A myélomes n'est pas confirmée par ALEXANIAN et Coll., par CAGGIANO et Coll., ni par CARBONE et Coll.

D'autre part, BERGSAGEL et Coll., puis ALEXANIAN et Coll., ont insisté sur la sévérité du pronostic dans les cas de myélome à P.B.J. isolée de type lambda. A son tour, cette notion est controversée par CAGGIANO et Coll., par CARBONE et Coll. et par RIVERS et PATNO.

Pour leur part, DRYLL et Coll., SAPPORTA et Coll., ainsi que CREYSSEL, pensent que l'existence d'une P.B.J., quel que soit son type antigénique, est un élément péjoratif, en raison de son retentissement rénal.

• *Le moment du diagnotic, l'évolution préclinique de l'affection :*

Dans l'évaluation pronostique, le moment où le diagnostic est posé doit également être pris en considération, car l'évolution préclinique du myélome est très longue, alors que l'évolution clinique est comparativement courte. De ce fait, et avec VIALA, on peut envisager une possibilité de diagnostic, plus ou moins précoce.

Ainsi, s'expliqueraient certaines différences d'évolution

après le diagnostic clinique de la maladie. Par ailleurs, les travaux de NORGAARD sur l'évolution préclinique du myélome ont souligné l'aspect du problème.

• *La durée des symptômes avant le diagnostic :*

FEINLEIB et MAC-MAHON, de leur côté, font état de l'importance de la durée des symptômes antérieurs au diagnostic, qui, lorsqu'elle est supérieure à un an, donne une espérance de survie plus longue.

INNES et NEWALL, quant à eux, insistent sur les rapports de dépendance existant entre la survie et la phase qu'a atteint la maladie quand elle se manifeste pour la première fois.

MORELL et Coll. expriment une idée analogue en concluant que le pronostic du myélome est modifié notamment par le type, le degré et le nombre des symptômes.

• *Le mode d'expression clinique du myélome :*

L'expression clinique du myélome, selon certains auteurs, serait un élément pronostique important. Sans parler des myélomes solitaires qui peuvent donner, dans les cas favorables, des survies de plusieurs années ou même des guérisons apparentes, certains auteurs opposent au myélome diffus classique le « myélome apparent, localisé mais avec plasmocytose localisée ou diffuse, et hyper-gamma globulinémie monoclonale associée à (ou remplacée par) une protéine de Bence-Jones, qui, ainsi que l'écrit d'ANGLEJAN, a souvent une évolution plus longue ».

La diffusion des lésions serait,semble-t-il, un élément pronostique particulièrement fâcheux.

• *L'analyse des différents paramètres de l'affection :*

Tous les paramètres existants, subjectifs et objectifs, devront être pris en considération : douleurs, fièvre, amaigrissement, anémie, seule ou associée à une thrombopénie ou à une leuconeutropénie, le taux d'azotémie et le degré d'altération rénale, et l'éventuelle existence de complications notées précédemment.

L'inter-relation de ces différents paramètres avec la survie, et notamment les paramètres chiffrables, a été étudiée par un certain nombre d'auteurs comme CARBONE et Coll., HOOGSTRATEN et Coll., BOUSSER, ALEXANIAN et Coll., VIALA, GALTON et le « Medical Research Council », ainsi que SAPPORTA et Coll.

• *La sensibilité ou la qualité de la réponse au traitement :*

La sensibilité ou la qualité de la réponse au traitement qui semble n'être guère prévisible, constituerait un nouvel élément pronostique, également objet de controverses. Ainsi, selon DRIVSHOLM et VIDEBAECK, MESHAKA et Coll., les gamma A myélomes auraient une sensibilité plus grande au traitement que les gamma G myélomes. FINKEL et Coll. n'ont pas confirmé, quant à eux, cette notion. De plus, BERGSAGEL, dans ses travaux, fait mention de la sensibilité au Melphalan des myélomes à chaîne légère de type kappa et du caractère réfractaire de ceux à chaîne lambda. Des travaux faits depuis n'ont pas retrouvé cette notion.

• *Le génie évolutif de l'affection :*

Parmi les facteurs qui conditionnent la gravité du myélome, VIALA cite le génie évolutif de l'affection elle-même et de façon plus explicite, la notion des capacités prolifératives cellulaires estimée en temps de doublement, qui varierait dans le cas du myélome entre un et trente mois. Par comparaison, dans le cas des leucémies

aiguës, il serait de l'ordre d'une dizaine de jours, et dans le cas des cancers, il pourrait dépasser un an.

En définitive, tous ces éléments pronostiques semblent être d'une valeur très relative, voire de peu de valeur, s'ils sont pris isolément. Ils doivent être considérés dans leur totalité, puisque, aussi bien, ils ont des inter-actions ou même une signification et une portée contradictoires.

Par conséquent, dans l'analyse pronostique de chaque cas de myélome étudié, de ces divers facteurs c'est la résultante qu'il convient de tracer.

TABLEAU COMPARATIF DES SURVIES MOYENNE, MEDIANE ET MAXIMALE, ET DES TAUX DE SURVIES CITES DANS LA LITTERATURE DE 1928 A NOS JOURS A PROPOS DU MYELOME TRAITE OU NON

ANNEE	AUTEURS CITES	Nbre DE CAS ÉTUD.	PARTICULARITES	SURVIE EVALUEE (EXPRIMEE EN MOIS)			
				MOY.	MED.	MAX.	TAUX
1928	GESHICKTER ET COPELAND	425	DE 1848 A 1928	< 24		60	
1939	BATTS			18 à 24			
1947	BAYRD ET HECK	55		15		84	
	LICHTENSTEIN ET JAFFE			18 à 24			
1949	COLEY			18			
	ADAMS ET Coll.			21			
	LAAKE	16		21,6		42	
1950	FOWLER ET GORDON			18 à 24			
1953	SNAPPER ET Coll.			20		> 48	
1955	BROWNELL			12			
1956	KENNY ET MOLONEY			18 à 24			
	BAYRD			18			
	VIDEBAECK ET JOHANSEN	80	MAL. < 60 ANS		30		
			> 60 ANS		< 15		
			21% DES MAL.				60
			MYÈL. SOLIT.			168	
1959	FEINLEIB ET MAC-MAHON	238			3,5		
			16 %				> 18
			8 %				36
1960	OSGOOD	600	Avt UTILIS. CYCLOPHOS.	17			
1961	INNES	119	5,3%				36
			0				60
		46	MYEL. SOLIT.				
			32%				36
			14,2%				60
1964	KORST ET Coll.	165		32			
		207		24,5			
	MIDW. COOP. CHEM. GROUP	185			14 à 20		
	ANONYME (DE HALLEUX)			38			
	MARKULOVA			6 à 36			
1966	SKOOG ET ADAMS	8		34,5	29,5	69	

A partir de				Sans trait.	Malades traités par									
								Melphalan		Alkylants				
Premier sympt.	Diagnostic	Début du trait.t	Prem.re hospit.		Placebo	Uréth.	Cyclophosph.	Seul ou sans cort.	Avec cortic.	Initialement	Non initial.	Sans alkylant	Répond. à chimioth.	Non rép. à chimioth.
•														
•														
•														
•														
•														
•														
•														
•														
			•											
•														
		•												
		•												
	•						•							
							42							
•														
						71%								
								•						
								•						
							•							

ANNEE	AUTEURS CITES	Nbre de CAS ETUD.	PARTICU. LARITES	SURVIE EVALUEE (EXPRIMEE EN MOIS) MOY.	MED.	MAX.	TAU
1966	FINKEL ET Coll.				18		
					23		
					37		
					42		
	HOLLAND ET Coll		$N'_1 = N_2$		N_1		
					N_2		
1967	HOOGSTRATEN ET Coll.	243	PARAMÈTRES ANORMAUX $\frac{4}{5}$ à $\frac{5}{5}$		32		
					2,5		
	CARBONE ET Coll.	19			23		
					14		
	MESHAKA ET Coll.	33	75% RECUL NECESS. 24				12
			50% RECUL NECESS. 16				24
			38% RECUL NECESS. 13				36
1969	ALEXANIAN ET Coll.	183			26		
					21		
					24		
					18		
	RUSSEL ET LOEB				40		
					9		
	HOOGSTRATEN				26		
	RIVERS ET PATNO	49			3,5		
		54			12,5		
					15,5		
1970	DRYLL ET Coll	35			10		
					13		
1971	BONTOUX ET Coll.	28			18		
					30		
	BRITISH MEDICAL JOURNAL	114	URÉE SANG. $< 80\ mg/_{100}$		27		
		105			23		
		125	Ur. Sg < 40		33		
		96	40 < U. S° < 79		20		
		55	Ur. Sg ≥ 80		2		
		276			18		
	VELEZ. GARCIA ET MALDONADO	32		≃ 24			
				≃ 18			
1972	SAPORTA ET Coll.	19			10,2		
		15			32,5		
		11			19		

A PARTIR DE						SANS TRAIT.	MALADES TRAITES PAR									
	SYMPT.	DIAGNOSTIC	DÉBUT DU TRAIT.T	PREM.RE HOSPIT.			PLACEBO	URÉTH.	CYCLO-PHOSPH.	MELPHALAN SEUL OU SANS CORT.	MELPHALAN AVEC CORTIC.	ALKYLANTS INITIALEMENT	ALKYLANTS NON INITIAL.	SANS ALKYLANT	RÉPOND. A CHIMIOTH.	NON RÉP. A CHIMIOTH.
		•								•						•
•										•						•
		•								•					•	
•										•					•	
								+								
								−								
										•						
										•						
												•				
													•			
										•						
										•						
										•						
		•								•						
			•							•						
			•								•					
			•							•						
			•												•	
			•													•
			•							•						
			•				•									
			•						•							
			•							•						
										−						
										+						
										•						
			•						•							
									•							
										•						
			•						•	ou •						
		•								•						
			•													
														•		
			•						•							
			•							•						

QUELQUES CAS DE MYELOME A LONGUE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE

Même si elle est influencée par le traitement, dans les cas favorables, la durée d'évolution du myélome, on l'a vu, est relativement courte dans l'immense majorité des cas, sanctionnée toujours par une issue fatale.

Devant une perspective de survie aussi décourageante qu'habituelle, quelques exemples de durée exceptionnelle, confirmant la règle, n'ont pas manqué d'attirer l'attention et de susciter l'intérêt, depuis un assez long temps déjà. Diverses publications, relatant ces cas insolites, ont paru en illustration dans la littérature.

Tantôt il s'agit de myélomes typiques, dans leur forme habituelle, sécrétante, à manifestations osseuses prédominantes ; tantôt il s'agit de plasmocytomes solitaires, qui évoluent au bout d'un certain temps, et par généralisation secondaire, on le sait, donnent naissance à un myélome caractéristique. Mais il est des cas intermédiaires d'expression clinique et biologique polymorphe, voire discordante, et par conséquent difficiles à rattacher à l'une ou l'autre de ces deux formes précédentes.

Parmi les différents auteurs qui n'ont pas manqué de relater ces rares cas de longue survie, l'on peut citer R. E. Gross et W. W. Vaughan (1938), E. D. Bayrd (1955-1956), J. J. Kenny et W. C. Moloney (1956), R. L.

KAYE et Coll. (1959), D. M. COHEN et Coll. (1964), H. BRÜCHER (1970), K. L. G. MILLS et A. A. DAWSON (1971).

GROSS et VAUGHAN, ainsi, ont mentionné l'existence de deux cas de survie inhabituelle de 6 à 10 ans. Aucune différence histologique n'a pu être mise en évidence pour individualiser ces formes d'évolution lente de celles qui sont rapidement malignes, les plus communes. Ces auteurs concluent que le myélome n'est pas toujours une néoplasie rapidement fatale, mais qu'il peut posséder durant de multiples années, soit sous forme osseuse localisée, soit sous forme disséminée, une vitesse lente de développement et un bon pronostic.

BAYRD a également rapporté l'existence de quatre cas de myélome multiple dont les survies s'étendaient de 7 ans et demi à presque 13 ans.

Il mentionne pour sa part dans sa publication les cas de longue survie publiés par d'autres auteurs, et par lui-même auparavant :

Ainsi BAYRD et HECK (1947) ont relaté deux cas de myélome apparemment solitaire à leur début avec une survie de huit ans et demi et de neuf ans.

GARLAND et KENNEDY (1948) ont donné un compte rendu d'un cas de myélome « myéloblastique » qui a évolué pendant plus de huit ans et demi, après le début des symptômes (cette observation pose les problèmes nosologiques que nous n'essayerons pas de résoudre ici). La lésion initiale était localisée à la huitième vertèbre thoracique et aux territoires adjacents. Il n'a pas été mis en évidence de protéinurie de BENCE-JONES, ni d'anémie. La multiplicité des lésions osseuses ne put être mise en évidence que la huitième année.

GESHICKTER et COPELAND (1949) ont mentionné l'existence d'un cas dont la survie était de sept ans.

KESTERSON et MAC-SWAIN (1952) ont rapporté l'exis-

tence d'un cas dont la lésion initiale était un plasmocytome sacré et dont la survie fut de neuf ans.

Svien et collaborateurs (1953) ont rapporté un cas probablement analogue à propos d'un myélome solitaire dont la survie a été de sept ans.

Snapper et collaborateurs (1953) enfin, ont signalé huit cas dont la survie a dépassé cinq ans. Le seul cas où la durée d'évolution a dépassé huit ans, a présenté au médullogramme des cellules de type mûr.

Dans les quatre cas observés par Bayrd, trois ont présenté une protéinurie de Bence-Jones, des lésions osseuses ostéolytiques ou une compression médullaire, et une fracture pathologique. Les quatre cas présentaient une moelle osseuse typique du myélome et trois d'entre eux des cellules de type mûr, ou bien différencié. Une hyperglobulinémie et une anémie depuis le début des symptômes ont été notées. Le traitement comprenait la roentgenthérapie, l'emploi du radiophosphore, l'administration de stilbamidine ou d'uréthane et l'utilisation de sels de calcium intraveineux.

Kenny et Moloney de leur côté ont rapporté l'existence de trois cas de survie à long terme, supérieure à neuf ans, sur une série de cinquante-sept cas.

A leur tour ces auteurs mentionnent des exemples de survie inhabituellement longue et notamment ceux rapportés par Davidson et Balser (1937), Gross et Vaughan (1938), Batts (1939), Kirsch (1941), Lichtenstein et Jaffe (1947), Garland et Kennedy (1948), Bayrd et Hall (1948), Coley (1949), Snapper (1953) et Bayrd (1955).

Kenny et Moloney comparent pour leur part certaines caractéristiques observées dans les trois longues survies avec celles trouvées communément dans la majeure partie des cas restants, décédés du fait de l'affection. Ils indiquent ainsi que dans les trois cas

rapportés :

— Un pourcentage relativement faible de cellules a été observé au myélogramme ;

— Les cellules myélomateuses étaient d'un type mûr ;

— Dans un seul cas, la protéine de BENCE-JONES et les protéines sériques anormales ont été trouvées à l'électrophorèse ;

— Minimes ont été les complications rénales ;

— Les lésions osseuses, dans les trois cas, n'étaient pas étendues ;

— Enfin, il n'y a pas eu d'anémie sévère.

Ces auteurs concluent que ces cas sont disséminés ou véritablement multiples, mais que le processus tumoral n'était pas élevé. De plus, alors que ces trois cas ont été traités par l'uréthane au cours de périodes prolongées, ils en viennent à penser que le cours bénin et chronique de la maladie serait plus lié à « l'histoire naturelle » du myélome qu'à son mode de traitement chimique.

KAYE et collaborateurs, eux aussi, ont décrit deux cas de myélome à longue survie qui initialement avaient l'apparence de lésions solitaires et qui évoluèrent plus tardivement vers la dissémination. Les malades ont survécu onze et treize ans depuis le début des symptômes.

Ces cas sont rapportés du fait de leur longue évolution elle-même et à cause des problèmes initiaux de diagnostic qu'ils ont posés.

Ces auteurs également citent des publications antérieures d'autres auteurs qui, en étudiant le myélome, ont été intéressés par la question des tumeurs osseuses solitaires.

C'est ainsi q'ils citent CHRISTOPHERSON et MILLER (1950). Ces derniers admettent que les myélomes solitaires peuvent sembler bénins durant plusieurs années et, avec une dissémination en quelques semaines ou en quelques mois, se terminer fatalement.

Ils font ressortir cependant, qu'à peu près sans exception, les lésions qui deviennent disséminées ou que l'on prouve être des myélomes multiples, se manifestent cliniquement en moins de trois années à partir du diagnostic de «myélome solitaire ». Selon eux, le terme de « myélome solitaire » n'est réservé qu'aux cas suivis pendant au moins trois ans sans dissémination ou à ceux chez qui on n'a découvert à l'autopsie qu'une lésion solitaire. Pour ces mêmes auteurs, vingt-cinq cas dans la littérature correspondent à ces critères.

Egalement cités, CARSON et ses collaborateurs (1955) ne nient pas l'existence des plasmocytomes solitaires, mais ils considèrent qu'ils sont rares. Si les patients sont suivis pendant une période suffisamment longue ils finiront par avoir un myélome diffus. Aussi utilisent-ils de préférence le terme de « tumeur apparemment solitaire ».

Ces auteurs, ainsi que BREITENBUCHER et collaborateurs (1949), JOHNSON et collaborateurs (1951) ont affirmé que quelques tumeurs solitaires bénignes en apparence sont en fait des territoires d'inflammation chronique avec infiltration plasmocytaire marquante.

BICHEL et KIRKETERP (1938) de leur côté ont mis en valeur qu'une investigation radiologique étendue n'exclut en rien la possibilité d'un myélome généralisé chez les malades porteurs uniquement d'une lésion solitaire, depuis qu'une aspiration médullaire sternale dans deux de leurs cas a mis en évidence l'existence de cellules myélomateuses. Aussi, dans un but diagnostique, ont-ils établi les critères suivants du myélome solitaire :

— Il ne doit exister aucune modification en dehors

du site de la lésion principale.

— Une vérification histologique de la tumeur doit être effectuée.

— La moelle sternale doit être négative au médullogramme.

— Il ne doit pas exister d'hyperglobulinémie ou de protéinurie de BENCE-JONES.

— Pendant au moins trois ans, il ne doit pas se produire de dissémination.

WEINER (1956) quant à lui a trouvé que sur les cinq cent soixante-trois cas prouvés de myélome, étudiés à la Mayo-Clinic, seulement quatre d'entre eux étaient restés solitaires pendant plus de neuf ans. Il a noté que la survie, parmi les malades qui présentaient une lésion initiale solitaire et qui manifestaient plus tard une dissémination du myélome, était plus longue qu'elle ne l'était parmi les malades ayant un tableau caractéristique de myélome.

Sur ces cinq cent soixante-trois cas de myélome diagnostiqués histologiquement à la Mayo-Clinic, de 1905 à 1955, WEINER a fait mention de soixante cas de myélome dit solitaire. N'étaient considérées comme solitaires que les lésions uniques à l'examen radiologique du squelette et prouvées à la biopsie comme étant un myélome, et dont les aspirations sternales ne découvraient rien de caractéristique du myélome multiple. Dans seize cas, les myélomes sont restés solitaires de deux, trois à seize ans, et dans vingt-neuf cas ils devinrent disséminés, le diagnostic porté alors étant celui d'un myélome multiple. Aucune différence histologique n'a pu être démontrée entre les lésions qui ont persisté solitaires et celles qui sont devenues disséminées.

KAYE et collaborateurs concluent sur la nécessité de réserver un pronostic dans une lésion solitaire osseuse

qui a les caractéristiques d'un myélome plasmocytaire.

COHEN et collaborateurs ont également été rapporteurs de survies à long terme, observées chez des malades dont le myélome était localisé au niveau de la colonne vertébrale.

Sur quatre cent treize tumeurs osseuses apparemment solitaires traitées à la Mayo-Clinic de 1909 à 1960, cinquante-cinq d'entre elles ont donné au myélome l'apparence d'une tumeur isolée.

La biopsie d'aiguille ou l'intervention chirurgicale ont, dans tous les cas, confirmé le diagnostic. Des cinquante-cinq malades, dix-huit ont survécu de cinq à vingt et un ans, après traitement initial. Sur sept malades qui ont eu un myélome de la moelle osseuse associé à une lésion vertébrale isolée, un seul a vécu trois ans et demi et six sont restés en vie et « exempts de maladie » au-delà de cinq ans.

Les auteurs concluent que la protéinurie de BENCE-JONES, et les élévations importantes des globulines sériques ne signifient pas nécessairement que les survies seront brèves. De plus, il ne leur a pas paru que la présence de figures mitotiques ou d'un dessin histologique polymorphe était liée au pronostic.

Enfin, l'irradiation selon eux, a soulagé et détruit les tumeurs localisées chez la plupart des malades.

MILLS et DAWSON récemment ont rapporté un cas qui illustre un exemple de survie inhabituellement longue chez un malade qui présentait sur le plan histologique une évidence d'infiltration plasmocytaire récidivante à la fois au niveau des tissus mous et de nombreux os. A la dernière année de sa vie seulement, après onze ans de survie, y a-t-il eu certitude de dissémination étendue du processus myélomateux.

Ces auteurs exposent dans leur discussion certaines

idées émises par différents rapporteurs. WRIGHT (1961) ainsi pense que si le plasmocytome solitaire des os a été associé à une longue survie, le doute a été jeté sur sa parenté avec le myélome. Beaucoup de cas, et cependant pas tous, se révèlent être des myélomes quand le pronostic empire rapidement.

WILLIS (1967) quant à lui considère que la protéinurie de BENCE-JONES et l'hyperglobulinémie d'un plasmocytome prétendu solitaire étaient symptomatiques d'un myélome. L'aspect d'un plasmocytome solitaire, suivi ultérieurement d'une seconde lésion osseuse, peut quelquefois suggérer une extension métastatique à partir d'un foyer tumoral ; mais le plus souvent l'exemple d'une dissémination explosive à partir de la lésion, chez un malade dont la symptomatologie est éphémère, semble indiquer qu'à l'origine la maladie était multifocale (JAFFE, 1958).

MILLS et DAWSON précisent que les tumeurs plasmocytaires des tissus mous sont pour la plupart limitées à la membrane muqueuse de la tête et du cou et que leur cas s'est présenté de la même manière.

Bien qu'ils soient de malignité variable (LUMB et PROSSER, 1948) et de survie parfois assez prolongée (HELLWIG, 1943) ces myélomes extra-osseux sont sensibles d'ordinaire à une irradiation ou à une exérèse locale.

Il est intéressant, pour terminer, de mentionner l'article que BRÜCHER a fait paraître concernant le mode de début et l'évolution des myélomes. Certaines observations cliniques laisseraient à penser que le myélome débuterait le plus souvent par une prolifération localisée et fréquemment inapparente de cellules plasmocytaires, et par des troubles métaboliques discrets, et qu'il pourrait ne pas évoluer pendant de nombreuses années. Ces découvertes s'apparenteraient de près aux observations de l'hypergammaglobulinémie monoclonale essentielle.

Dans ce sens et depuis un certain temps déjà, APITZ a élaboré un schéma intéressant de la genèse des myélomes qui commenceraient par une prolifération plasmocytaire médullaire, et après extension par métastases aboutiraient, à un stade plus avancé, à une maladie généralisée comportant un développement tumoral des cellules.

En accord avec APITZ, l'auteur pense que, bien qu'à l'heure actuelle le pourcentage de cas où le myélome commence par une prolifération cellulaire limitée et localisée ne soit pas connu, cela est généralement le cas.

A la lecture de ces diverses publications, il semble difficile de tirer des conclusions à partir d'éléments cliniques aussi disparates que peu nombreux. Certes, certains traits peuvent attirer l'attention par leur fréquence d'apparition, mais en aucun cas ils ne peuvent être considérés comme spécifiques d'un myélome de longue survie.

Toutes ces données en fait soulèvent le problème de la véritable nature, jusqu'à présent hypothétique, du myélome et de son « histoire naturelle ».

CHAPITRE TROISIEME

REFLEXIONS PREALABLES

EXPOSE DES OBSERVATIONS

REFLEXIONS PREALABLES

Ce chapitre est consacré à la revue de nos observations, au nombre total de six.

Etant des cas particuliers, ces dernières sont, par nature, peu nombreuses. Cependant il nous a été difficile d'en faire un exposé complet.

Parfois cela n'a guère été possible, et certains éléments importants ont été, bien involontairement, passés sous silence. Ceci est lié à la durée d'évolution, longue en elle-même, de ces cas de myélome et à la perte de vue de certains malades, momentanée ou définitive.

Toujours, nous nous sommes efforcés, en effectuant ce travail, de garder le même souci d'objectivité et de fidélité.

EXPOSE DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Myélomatose osseuse diffuse

— Découverte à l'occasion d'une phlébite du membre inférieur gauche ;

— Ayant débuté par une dysglobulinémie isolée, avec pic électrophorétique au niveau des gamma globulines (paraprotéine de type G et Kappa à l'immunoélectrophorèse) sans protéine de Bence-Jones urinaire ;

— Traitée par l'Alkéran*, par plasmaphérèse et par cobalt-thérapie ;

— Evoluant depuis au moins 4 ans et 1 mois à partir des premiers symptômes, et depuis 3 ans et 9 mois à partir du premier traitement.

*
* *

Alors âgé de 55 ans, Monsienr A... P..., le 30 septembre 1969, est hospitalisé dans le service, pour une phlébite du membre inférieur gauche.

Dans les antécédents pathologiques du malade on

ne note rien de bien important, jusqu'au 10 septembre 1969, date où apparaissent les premiers troubles de la maladie actuelle.

Celle-ci, au début, se manifeste dans la région sacrée par des douleurs permanentes accentuées par les mouvements, qui sont accompagnées de troubles urinaires, à type de dysurie et de pollakiurie, ainsi que de troubles rectaux sous forme d'épreinte et de ténesme. Environ 15 jours plus tard un œdème de la cuisse, qui devient volumineuse et chaude, s'installe brutalement. Ce dernier se développe rapidement pour atteindre tout le membre et s'accompagne de température à 38° 5. C'est alors que le diagnostic de phlébite est porté, avec siège initial iliaque très probable, et que le malade est admis dans le service.

A l'entrée, l'état général de Monsieur A... est bien conservé. La température est à 38°. L'atteinte d'une phlébite du membre inférieur gauche est manifeste. Différents bilans viscéraux sont alors effectués. Ils ne soulignent rien d'anormal sur le plan cardio-vasculaire, digestif ou urinaire (l'U.I.V. en particulier est normale).

Par contre, le bilan biologique est nettement perturbé. Au point de vue hématologique, on note une accélération de la vitesse de sédimentation à 107 mm à la première heure. L'hémogramme de départ, modifié par des phénomènes inflammatoires, montre une hyperleucocytose à 16 000 éléments par mm^3, dont 63 % de polynucléaires neutrophiles. A l'électrophorèse, pour une protidémie de 81 gr/l, on note une fraction anormale migrant dans la zone des gammaglobulines. D'autre part, la ponction sternale met en évidence de nombreux plasmocytes immatures, de caractère myélomateux.

Mais le bilan osseux radiologique semble normal, ne décelant aucune anomalie au niveau du crâne et du bassin.

L'immuno-électrophorèse confirme le diagnostic de maladie de Kahler à immunoglobuline G. Ainsi une dysglobulinémie est décelée alors que le malade a été hospitalisé pour une phlébite en apparence primitive.

Un traitement anticoagulant est mis en œuvre. Les signes de phlébite s'étant atténués, M. A... quitte le service le 11 octobre. Mais une légère reprise évolutive de celle-ci contraint ce dernier à se faire réhospitaliser du 16 au 22 octobre. Le traitement anticoagulant est poursuivi pendant approximativement 4 mois, soit jusqu'au 12 février 1970, date à laquelle son état clinique semble considérablement amélioré.

Au cours de cette période plusieurs plasmaphérèses ont été effectuées. Enfin, après vérification du bilan hématologique, un traitement antimitotique est instauré par le Melphalan, le 23 décembre 1969, à raison d'un comprimé par jour et sous surveillance hématologique hebdomadaire.

Le 3 avril 1970, un contrôle radiologique révèle que les extrémités supérieures des fémurs semblent un peu déminéralisées. Un bilan radiologique osseux plus complet est alors effectué, mettant en évidence une anomalie au niveau du fémur gauche, à type d'épaississement cortico-périosté. Jusqu'à la fin du mois de mai, malgré quelques fluctuations de son état général, l'état de santé de M. A... est relativement bon. Il suit convenablement le traitement prescrit et il se présente de façon régulière à la consultation.

Mais à cette époque, subitement, à la suite d'un accident de voiture, M. A... est immobilisé pour une luxation de la hanche droite, traitée par extension. Le malade est à nouveau placé sous anticoagulant, et il reste sous Alkéran* à raison d'un comprimé tous les deux jours jusqu'au 19 juillet.

Le 10 août, M. A... est alors atteint d'une fracture pathologique au niveau de la clavicule droite. Il reste sous anticoagulant durant trois semaines et le traitement antimitotique est modifié en fonction des bilans biologiques périodiques. Son état s'améliore progressivement au point de reprendre la marche le 8 septembre.

La déformation de la corticale du fémur gauche n'a apparemment pas bougé.

Le 15 septembre 1970 l'état général est satisfaisant. Il n'y a pas de douleur osseuse, mais seulement des douleurs articulaires, au niveau de l'épaule droite ankylosée.

Un nouveau bilan radiologique osseux met alors en évidence des géodes pathologiques au niveau de la clavicule droite, siège de la fracture et au niveau du tiers supérieur de l'humérus gauche. Des séances de cobalt-thérapie sont effectuées sur ces deux foyers myélomateux probables. Le traitement antimitotique est suivi régulièrement. L'état général est excellent en octobre.

Cependant, un mois et demi plus tard, un épisode adénomégalique dans la région cervicale droite, et de courte durée, retient l'attention. La température n'a pas été prise et il n'y a pas de signe clinique d'angine.

Dans le courant du mois de décembre, les séances de cobalt-thérapie prennent fin.

Au début de l'année 1971, après rééducation fonctionnelle de l'épaule droite, on observe de bons résultats. Le 6 mai, l'état général est très bon et la lésion initiale radiologique sur le fémur gauche semble avoir disparu.

Mais il existe une douleur costale gauche à contrôler.

Le 9 septembre, l'état général est toujours conservé.

Il n'existe pas d'asthénie et le malade mène une vie normale, tandis que les douleurs costales gauches ont disparu.

A la fin de l'année 1971, bien qu'une discrète augmentation de volume de la jambe gauche soit constatée, l'état général est satisfaisant. On note, de plus une leucopénie avec granulopénie, et une thrombopénie. Tout traitement est suspendu pendant quinze jours, puis repris.

A la fin du mois de septembre 1972, on ne signale rien de particulier, hormis l'apparition de rares épisodes vertigineux, qui avaient débuté en mars de la même année.

En février 1973, il semble après examen radiologique que le volume de la géode au niveau de la clavicule droite ait augmenté de volume ; de plus, le cotyle droit est défectueux avec sans doute un séquestre à la partie inférieure. Sur le plan thérapeutique, la prise d'Alkéran* a lieu régulièrement.

Au mois d'octobre, l'évolution semble bonne. Le malade ne ressent aucune douleur spontanée ou provoquée. L'examen clinique est pratiquement normal.

OBSERVATION n°1 — SCHEMA EVOLUTIF

DATE			SIGNES BIOLOGIQUES								SIGNES RADIOLOG.	TRAITEMENT					ETAT CLINIQUE
			F.N.S		V.S		ELECTRO PHOR.										
ANNÉE	HOSPITALIS.	MOIS	G.R	G.B	1ère	2e	SANG	URIN.	MÉDULLO GRAMME			ALKÉRAN	KLASMAPH.	ANTICOAG.	COBALT.	RÉEDUC. FONCT.	
1969		SEPT.															
		OCT.			10mm		γG ↗		Nbreux PLASMOCYTES								DOULEURS. HOSPITALISATION POUR PHLÉBITE
		NOV.															
		DÉC.															
1970		JANV.															
		FÉV.					γG ↗										AMÉLIORATION CLINIQUE
		MARS															
		AVRIL		↘							ANOMAL FÉMUR GAUCHE						PAS DE DOULEUR PEU D'OEDÈME MALLÉOLAIRE.
		MAI					γG ↗				LUXAT. MANCHE DROITE						
		JUIN															ACCIDENT VOITURE. IMMOBILISATION
		JUILL.															
		AOÛT									FRACT. CLAVIC. DTE GEODES HUMÉRUS GCHE						
		SEPT.															REPRISE DE LA MARCHE
		OCT.															TRÈS BON ÉTAT GÉNÉRAL
		NOV.		↘													
		DÉC.															
1971		JANV.	↘	↘					PLASMOCYTES 6%								
		....															
		MAI									LÉSION FÉMOR GCHE DISPARUE ?						TRÈS BON ÉTAT GÉNÉRAL.
		...															
		SEPT.															
		....															
		DÉC.		↘													↗ VOLOME DE LA JAMBE GAUCHE BON E.G
1972		JANV.															
		...															
		MARS															ÉPISODES VERTIGINEUX.
		....															
		SEPT.															DISPARITION DES VERTIGES
		....															
1973		JANV.									VOL GEODE CLAVIC. DTE						
		FÉV.									COTYLE D. DÉFECTUEUX.						BONNE ÉVOLOTION CLINIQUE
		....															
		....															
		OCT.															EXAMEN CLINIQUE PRATIQUEMENT NORMAL. PAS DE DOULEUR.

OBSERVATION N° 2

Myélomatose décalcifiante diffuse :

— Avec paraprotéine (protéine de BENCE-JONES) sérique et urinaire transitoire, et secondairement une hypogammaglobulinémie globale et une absence de protéine de BENCE-JONES urinaire ;

— Traitée par plusieurs antimitotiques (Endoxan*, Chloraminophène* et Alkéran*) et par les corticoïdes, le traitement ayant été irrégulièrement suivi durant quatre années consécutives ;

— Ayant évolué huit ans et huit mois après le début des symptômes et huit ans et un mois après le début du traitement, le décès du malade étant survenu au décours d'une intervention chirurgicale (enclouage du fémur gauche).

*
**

Mme C... Louise est âgée de 69 ans lorsqu'elle vient à la consultation du service en septembre 1964 pour des douleurs de la région dorsale basse, évoluant depuis six mois.

La malade a une hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche, connue et traitée depuis 28 ans déjà. Les douleurs qu'elle éprouve sont vives et irradient dans les bases thoraciques le long des derniers espaces intercostaux.

L'état général n'est pas altéré mais le bilan biologique décèle des anomalies depuis deux mois et demi environ :

— Protidogramme :

V. S. : 18/44 en juillet ; 21/46 fin août ;
Protides totaux : 73 g/l ;
Electrophorèse : α 1 : 4 ; α2 : 9,2 ; β : 11 ; γ : 17,5.

— Hémogramme : GR 4 500 000 ; GB 7 900.

— Il existe une protéinurie à 1,50 g.

Le bilan radiologique met en évidence une décalcification vertébrale grave, qui a entraîné des tassements partiels et spontanés au niveau de la colonne lombaire et certainement au niveau de la colonne dorsale.

Plusieurs hypothèses diagnostiques sont émises :

— celle d'abord, vraisemblable, d'une ostéoropose banale, liée à l'âge et aux perturbations précoces du fonctionnement ovarien ;

— et celles, non exclues, d'une ostéose parathyroïdienne ou d'une myélomatose.

Seul, le diagnostic de maladie de Kahler est retenu lorsqu'un bilan complet est effectué au cours d'une hospitalisation de la malade le 30 octobre :

— L'examen radiographique du crâne alors met en évidence des géodes.

— L'immuno-électrophorèse montre :

• dans le sérum, la présence d'une protéine de Bence-Jones sérique, d'antigénicité gamma incomplète et de mobilité bêta ;

• dans les urines, celle d'une autre protéine de

BENCE-JONES de mobilité bêta gamma et d'antigénicité gamma.

— Le médullogramme révèle une plasmocytose médullaire.

La malade est dès lors mise sous traitement associant :

— Endoxan* ;

— Tricestrine* ;

— Calcium.

Revue en consultation le 30 novembre 1964, elle présente une amélioration de son état général, avec diminution des douleurs lombaires.

Mais, depuis 4 à 5 jours, elle ressent des douleurs costales et éprouve une gêne respiratoire. Au repos, elle ne souffre pas cependant.

On associe au traitement prescrit de la Cortisone* *per os*, 15 à 20 mg/jour.

La malade est suivie régulièrement à la consultation et présente un bon état général avec parallèlement une amélioration des examens biologiques.

En août 1965 elle a même repris une activité normale en l'absence de douleur. La V. S. est à 7/20.

Une aggravation, due à la réapparition des douleurs lombaires interdisant tout mouvement en décubitus, nécessite pourtant une hospitalisation d'une quinzaine de jours en octobre 1965. Mais une amélioration, dès décembre 1965, est constatée, car les douleurs ont cessé.

Dès lors, tout se passe bien.

Le 27 novembre 1967, son état général est bon. On constate seulement une légère augmentation de la V. S. à 17/30 et une granulopénie à 3 900.

— L'électrophorèse des protides est normale.

— Le médullogramme ne montre plus de trace de plasmocytose.

— A la radiographie, les lésions sont bien stabilisées avec tendance à la recalcification. Cependant, dans le crâne, existent encore de petites lésions géodiques.

Le traitement suivant est proposé :

— Endoxan* : 2 comprimés par jour ;

— Médrol* : 3 comprimés par jour, un jour sur deux.

La survenue d'une hématurie, dans le courant du mois de décembre, puis de deux autres en janvier 1968, détermine l'arrêt de l'Endoxan* puis du Médrol* le 15 février. Elles réapparaissent pourtant le 15 mars, où une cystocopie demandée fait évoquer la possibilité d'une cystite hémorragique d'origine médicamenteuse.

D'ailleurs, les hémorragies vésicales s'espacent et diminuent d'abondance à la fin du mois. La malade est alors asthénique et a perdu l'appétit.

— La V. S. est à 35/87.

Le 11 avril, le traitement est repris avec :

— Endoxan* : 100 mg tous les deux jours ;

— Solupred* : 2 comprimés un jour sur deux ;

— Calcium* : 1 comprimé par jour, 20 jours/mois.

Le 30 mai, l'état général est bon. La malade ne souffre pas et l'examen clinique est négatif. Mais les hématuries, du moins quatre, ont réapparu.

— Le traitement par l'Endoxan* est définitivement arrêté et substitué par le Chloraminophène* : 2 c./j. tous les deux jours, associé au Solupred* un jour sur deux.

L'état général est bon en décembre, mais la prise du Chloraminophène* n'a eu lieu, par erreur, qu'un jour sur deux.

De 1969 à 1971, la malade est toujours en bonne santé apparente.

Mais, en 1972, une rechute semble s'amorcer et nécessite une troisième hospitalisation du 8 juin au 8 juillet.

En effet, depuis la fin de l'année précédente, des douleurs ont réapparu un peu partout et notamment au niveau du rachis dorsal avec irradiation en ceinture.

Il convient, d'autre part, de préciser que la malade a, soit pris très irrégulièrement ses médicaments, soit en a réduit les prises.

L'examen clinique est sensiblement normal.

Seule, la palpation des épineuses des dernières vertèbres dorsales est douloureuse.

Le bilan biologique n'est guère inquiétant.

— L'immumno-électrophorèse est même normale.

— Le médullogramme ne traduit qu'une plasmocytose à 8 %.

Le bilan radiologique fait état d'images de myélomatose décalcifiante diffuse, aux lésions arthrosiques surajoutées.

Mais, au niveau du crâne, on note une amélioration par rapport aux clichés de 1967 : certaines lacunes ont disparu. Par contre, une vertèbre D 11 s'est tassée, et le tassement du plateau inférieur de L1 semble aussi s'être accentué.

Il s'agit, semble-t-il, d'une poussée évolutive de la maladie sur le plan des douleurs. Les écarts thérapeuti-

ques en sont peut-être la cause.

Au cours de l'hospitalisation, la malade a reçu une dose totale de :

— 32 mg de Chloraminophène* ;

— 40 mg d'Alkéran* ;

— 310 mg de Solupred*.

Le traitement de sortie est le suivant :

— Alkéran* 2 mg, un comprimé un jour sur deux ;

— Solupred* 5 mg, quatre comprimés un jour sur deux ;

— Calcium ;

— Durabolin* et régime sans sel, large pour traiter l'hypertension artérielle.

Le 1er septembre, des douleurs importantes intéressent les territoires radiculaires de D2, D3 et D4.

Fin octobre, la V.S. est à 30/65 et l'électrophorèse est toujours normale. Une aggravation des douleurs vertébrales dorsales et une tuméfaction douloureuse pré-sternale remarquée, incitent la malade à se faire réhospitaliser pour la quatrième fois le 2 novembre 1972.

Le traitement pour l'essentiel a été suivi tous les jours sans interruption.

A l'entrée, la malade se plaint notamment d'une douleur bilatérale des régions sous-claviculaires et d'une douleur de la base de la cage thoracique à droite provoquée par la respiration, outre l'existence de douleurs de la région dorso-lombaire, irradiant en ceinture.

L'examen met en évidence l'existence d'une tumeur fixée sur les dernières côtes.

Le bilan biologique est le suivant :

— Protidogramme :

V.S. : 44/79 ;

Protides totaux 59 g/l ;

Electrophorèse $\alpha 1$: 3 ; $\alpha 2$: 11 ; β : 11 ; γ : 13.

— Hémogramme :

GR 3 000 000 ; GB 3 800 seulement.

— A l'immuno-électrophorèse on note :

dans le sang : hypogammaglobulinémie globale ;

dans les urines : absence de protéine de BENCE-JONES.

— Au médullogramme, la moelle est très pauvre, par place fibreuse, avec quelques plasmocytes mais sans foyer franchement myélomateux.

Le bilan radiologique met à jour l'existence d'une double fracture du sternum et d'une énorme géode du fémur gauche imposant un enclouage, la corticale étant sur le point d'être rompue.

— l'urée sanguine est à 0,70

— la calcémie est à 118

— la phosphorémie est à 41

— la calciurie est à 64

— la phosphaturie est à 44

L'intervention chirurgicale, devant avoir lieu le 14 novembre 1972, est repoussée de 8 jours, par suite d'une hypokaliémie dont l'effet électrique est peut être majoré par l'hypercalcémie : anomalies diffuses de la

repolarisation avec descente de l'onde T et extra-systoles à l'E.C.G.

Perfusions de Solumédrol* et transfusions sont alors mises en train.

L'enclouage du fémur a lieu le 22 novembre.

Le 28-11-72, la malade opérée va bien ; elle s'assied et a meilleur appétit. Mais elle décède subitement le 30.

OBSERVATION n° 2 SCHEMA EVOLUTIF

DATE			SIGNES BIOLOGIQUES							SIGNES RADIOLOG.	TRAITEMENT				ETAT CLINIQUE
			F.N.S		V.S		ELECTROPHOR.		MÉDULLOGRAMME						
ANNEE	HOSPITALIS.	MOIS	GR	GB	1°	2°	SANG.	URIN.			ENDOXAN	CHLORAMINOPHÈNE	ALKÉRAN	CORTICOÏDES	
1964		AVRIL													DOULEURS ALBUMINURIE +++
		JUILL.			18	47									
		SEPT.								DECALCIFICATION VERT.					DOULEURS VIVES ÉTAT GÉNÉRAL CONSERVÉ.
		OCT.					PBJ ⊕	PBJ ⊕	PLASMOCYTOSE	TASSEMENTS DORSO-LOMB.					HOSPITALISATION
		NOV.								GÉODES CRAN.					↘ DOULEURS
		DÉC.													DOULEURS COSTALES
1965		JANV.													
		FEV.			2	7									GRIPPE SÉVÈRE
		MARS													
		MAI			5	15									BON E.G PAS DE DOULEUR
		AOÛT													ACTIVITÉ NORMALE
		OCT.													HOSPITALISATION POUR DOULEURS LOMBAIRES
		DÉC.													AMÉLIORATION
1966		JUIN			3	8									
1967		MAI	↘		10	41				LESIONS STABILISÉES					
		NOV.	↘		17	30									BON E.G
		DÉC.	↘												HÉMATURIE
1968		JANV.			34	67									HÉMATURIES
		MARS			35	87	PBJ ⊖	PBJ ⊖							" " "
		AVRIL													BON E.G MAIS
		MAI													HÉMATURIES
		JUIN													
		DÉC.													BON E.G QUELQUES DOULEURS
1969															
1970															BON E.G
1971															" "
1972		JANV.													DOULEURS
		FÉV.													
		MAI													
		JUIN	↘		22		γG ↘	PBJ ⊖	PLASMOCYTES 8 %	DÉCALCIFICATION DIFFUSE					HOSPITALISATION DOULEURS
		JUILL.													HÉMATURIE MICROSCOPIQUE
		AOÛT													
		SEPT.	↘												DOULEURS
		OCT.			30	65			PLASMOCYTES 11 %						INFECTION PULM. HOSPITALISATION
		NOV.													DÉCÈS

OBSERVATION N° 3

Myélomatose :

— avec déminéralisation diffuse du squelette et multiples pseudo-fractures (syndrome de Looser-Milkman) ;

— à pic électrophorétique au niveau des gammaglobulines (paraprotéine de type G et K à l'immuno-électrophorèse sanguine) sans protéine de Bence-Jones urinaire ;

— forme à ostéomalacie par tubulopathie kahlérienne avec fuite calcique et phosphorée ;

— évoluant au moins depuis 13 ans et 3 mois à partir des premiers symptômes ;

— traitée depuis 10 ans et 1 mois et actuellement stabilisée, malgré une abstention thérapeutique totale de 4 ans ;

— seul antimitotique utilisé : Endoxan*, en association avec les corticoïdes

*
**

Mme C... Isabelle est âgée de 46 ans quand, en mai 1963, elle est admise dans le service, pour la première fois, pendant la période du 25-05-63 au 11-06-63. Elle consulte pour des douleurs lombaires et dorsales basses, avec irradiation en ceinture, des douleurs inguinales bilatérales avec gêne importante à la marche.

L'examen clinique de cette femme, dont l'état général est assez bien conservé, montre une discrète limitation douloureuse des deux articulations coxo-fémorales, une raideur diffuse mais modérée du rachis avec douleur à la pression osseuse, et au niveau du gril costal. L'examen neurologique, normal, écarte une neuropathie évoquée pour un temps. Le reste de l'examen somatique est normal.

Ces douleurs évoluent depuis à peine trois ans chez cette malade, qui a présenté cinq grossesses normales et 2 avortements, et qui avait subi des interventions, en 1944, 1954 et en 1959, sur la glande thyroïde. Mais elle ne présente, en 1963, aucun dysfonctionnement thyroïdien.

Le bilan radiologique décèle alors une déminéralisation diffuse du squelette, avec pseudo-fracture des deux cols fémoraux.

Le bilan biologique révèle :

— Protidogramme :

V. S. : 13/28 ;

Protides totaux : 93 g/l ;

Electrophorèse : $\alpha 1 : 2$; $\alpha 2 : 6$; $\beta : 12$; $\gamma : 33$.

— Hémogramme : G.R. 4 000 000 ; G.B. 8 000 ; Hb 12 g ;

— Médullogramme : dans la moelle sternale : 11 % de plasmocytes ;

— Immuno-électrophorèse sanguine : elle montre qu'il s'agit d'un myélome secrétant une Ig G, de densité 7 s, la protéinurie existante étant composée pour 50 % de la même Ig G (il n'y a pas de protéinurie de Bence-Jones).

Le bilan phosphocalcique montre :

— Phosphorémie : 28 mg ;

— Phosphatases alcalines : 20 U.K.A. ;

— Calcémie : 92 mg ;

— Calciurie : 400 mg ;

— Phosphaturie entre 900 et 100 mg (rapport PU/PS supérieur à 30, clearance du phosphore 17 ml, T.R.P. 70 %).

Par la méthode pondérale, le bilan calcique est négatif de — 147 mg/j en raison de l'hypercalciurie alors que l'absorption calcique est normale : calcium fécal de 260 mg pour un apport de 530 mg.

Le bilan rénal montre :

— clearance de l'urée : 86 % ;

— clearance de la P.S.P. 25 % à 70'

— protéinurie voisine de 1 g ;

— au compte d'Addis G.R. 3 000, G.B. 24 000 ;

— les urocultures sont stériles ;

— le pH urinaire varie entre 5,4 et 6,5 ;

— la densimétrie maxima atteint 1 030 ;

— il n'y a pas de glycosurie.

Cette première hospitalisation écourtée à la demande de la malade apporte déjà la preuve d'une ostéo-malacie d'origine rénale avec fuite calcique et phosphorée : l'insuffisance rénale est encore très modérée.

Il s'agit d'une tubulopathie acquise qui révèle une maladie de Kahler.

La malade sort avec un traitement associant une cure d'Endoxan* : 100 puis 200 mg/jour I.V. jusqu'à un

total de 2 à 4 g, à 1 g de calcium/jour et vit. D 2 : 30 gouttes/j.

La malade est réhospitalisée du 12-11-63 au 28-11-63. Elle a reçu au total une dose d'Endoxan* de 7,30 g, depuis le 10 juin dernier (4,80 g I.V. et 2,50 g per os). Son état général est relativement bon. Les douleurs ont cédé quelques semaines après sa sortie ; la marche est presque normale ; elle fait un peu de ménage et elle a repris 6 kg. Les articulations sont souples à l'examen physique.

Malgré cette transformation clinique, le bilan phosphocalcique est inchangé.

En 5 mois, elle a pris 50 mg de vitamine D. La clearance à la créatinine est de 54 ml pour une créatinémie à 20 mg. L'urée sanguine est à 0,30 g. La calciurie reste cependant élevée à 600 mg.

La maladie de Kahler paraît stationnaire :

— Protidogramme :

V. S. : 19/45 ;

Protides totaux : 93 g/l ;

Electrophorèse : $\alpha 1$: 2 ; $\alpha 2$: 5 ; β : 9 ; γ : 35.

— Hémogramme inchangé ;

— Médullogramme : 8 % de plasmocytes ;

— La ponction biopsie montre une hyper-ostéoïdose modérée et des îlots plasmocytaires.

La malade poursuit le traitement avec 30 gouttes de vitamine D par jour, à sa sortie.

En mars 1964, l'amélioration clinique persistant, elle arrête tout traitement parce qu'il apparaît aussi une colique néphrétique, suivie d'émission de calculs. Depuis

cette période, jusqu'en 1968, elle ne suit dès lors aucun traitement, que ce soit pour l'ostéomalacie, ou la dysglobulinémie.

Du 11 au 25 juin, pour la troisième fois, la malade est hospitalisée avec un tableau d'asthénie majeure, d'algies diffuses, de marche très pénible avec boiterie ; l'aggravation date de six mois.

Le bilan radiologique décèle une déminéralisation diffuse avec de multiples pseudo-fractures, il n'y a pas de lacune.

L'hypophosphorémie est sévère, 13 mg. Il apparaît une glycosurie alors que la glycémie est normale, et l'aminoacidurie est franchement élevée à 930 mg/24 h. Un test de Howard est pratiqué (10 mg de Ca/kg en 4 heures), et montre un rejet de 72 % du Calcium injecté ; la calcémie passe de 90 à 104, la phosphorémie de 18 à 21 mg, la phosphaturie est réduite de 200 mg, la clearance du phosphore passe de 35 à 28 ml. La clearance à la créatinine est à 87 ml (créatininémie 10), l'urée sanguine à 0,30 g.

La maladie de Kahler garde une évolution quasi-stationnaire depuis 1963 :

— Protidogramme :

V. S. : 14/28 ;

protides totaux : 84 g/l ;

— hémogramme : anémie cependant à 3 500 000 ; leucopénie discrète à 4 300 G.B. ; plaquettes : 110 000 ;

— la protéinurie 2 g/l n'a pas les caractères de l'albuminurie de Bence-Jones. Il y a 14 % de plasmocytes au médullogramme.

La malade sort en fin juin 1968, avec pour traitement :

— Endoxan* I.M. 400 mg/semaine ;

— Vit. D. 40 gouttes/jour.

Pour la quatrième fois, elle est réhospitalisée, du 7-09-70 au 3-10-70 avec un tableau aussi grave qu'en 1968, alors qu'elle a arrêté tout traitement, de son propre chef, depuis un an. A l'entrée, l'état est quasi-grabataire, puisque la marche est pratiquement devenue impossible.

Le syndrome ostéo-malacique dû aux lésions tubulaires occupe le devant de la scène et il est responsable de l'impotence fonctionnelle de la malade. Sur le plan biologique, la phosphorémie est à 24 mg, les phosphatases alcalines sont nettement majorées ; la créatinémie est à 14 mg. Le bilan électrolytique sanguin montre : sodium 136 meq ; potassium 3,6 meq ; chlores 103 meq ; réserve alcaline 23 meq ; il n'y a donc pas d'acidose et la kaliémie est un peu basse. Dans les urines, le sodium est de 160 meq, le potassium de 66 meq, le calcium de 450 mg.

L'immuno-électrophorèse sanguine retrouve une protéine de type Ig G et K.

Sur les radiographies, la déminéralisation est intense avec des corticales par endroit presque entièrement « lavées », des pseudo-fractures sur les cols fémoraux, les tibias et les diaphyses fémorales. Il n'y a pas de lacune ; le crâne paraît normal. On ne note pas de calcification des aires rénales. L'apport phosporé majore nettement la phosphaturie, ce qui témoigne d'une bonne absorption intestinale.

On augmente les doses de vitamines D à 150 gouttes par jour et on associe le phospore à 2 à 3 g/j. L'amélioration clinique est lente à venir cette fois. Le Solupred* à dose modérée remplace la chimiothérapie.

En janvier 1971, les douleurs sont moins fortes et la malade peut marcher à peine. Ce n'est qu'en sep-

tembre de la même année qu'elle ne souffre plus, mais la gêne à la marche persiste cependant.

Du 19-6-72 au 3-7-72, a lieu la cinquième hospitalisation. La malade ne souffre plus, se lève facilement, mais marche avec une légère boiterie droite.

L'examen montre une colonne vertébrale très souple. Les hanches ont une flexion normale, une abduction très limitée (20 à 30°). Elle pèse 66 kg et mesure 1,58 m. Sa taille est à peine réduite par une cyphose dorsale modérée. Il n'y a pas de splénomégalie, d'hépatomégalie ou d'adénopathie. L'état général est excellent.

Les radiographies du squelette montrent une disparition complète de tous les traits de pseudo-fracture ; la déminéralisation osseuse reste importante, mais avec une colonne lombaire plus dense, des corticales fémorales un peu plus épaissies. L'amélioration est donc nette sur le plan radiologique.

Mais, par ailleurs, deux ordres de fait nouveau attirent l'attention et assombrissent le tableau. Il existe d'une part une acidose hyperchlorémique avec hypokaliémie et d'autre part, une aplasie (G.R. à 3 200 000 ; G.B. à 3 100 ; et plaquettes à 50 000).

Le protidogramme montre :

— V.S. : 38/72 ;

— Protides totaux : 82 ;

— Electrophorèse $\alpha 1$: 1 ; $\alpha 2$: 3 ; β : 3 ; γ : 41.

Le médullogramme montre un taux de 16 % de plasmocytes.

Au cours de l'hospitalisation la malade a reçu une dose totale de 600 mg d'Endoxan*. Le traitement de sortie suivant est proposé :

— régime de 1 g de Ca ; 1,5 g de P ;

— Phosphoneurol* : 150 gouttes/jour ;

— Vitamine D : 30 gouttes/jour ;

— Gluconate de K : 8 Ap./jour durant 1 semaine, puis 4 par jour ;

— Vichy : 1 litre/jour.

— Solupred* : 4 comp. trois fois par semaine.

Le 24-11-72, la malade est revue en consultation, le traitement a été suivi dans son ensemble à peu de chose près.

L'état général est bon. Les douleurs ont pratiquement disparu. On note donc une remarquable stabilisation de son état et l'on suggère de poursuivre le traitement avec Phosphoneurol* : 150 gouttes/jour ; Sterogyl* : 30 gouttes/jour sans interrompre le traitement cortisonique.

La malade revient à la consultation du service, quatre mois plus tard, le 22-3-73. L'état général est toujours bon et dans l'ensemble les examens biologiques sont satisfaisants.

Le même traitement lui est proposé.

En août 1973, l'état de Mme C... est encore amélioré par rapport au mois de mars. Elle est plus active et elle ne souffre pas.

A l'examen, on ne réveille pas de douleur musculaire ou osseuse, on note seulement une tumeur latéro-cervicale droite et à la base du cou, de nature certainement vasculaire. Les phosphatases alcalines se sont presque normalisées. On prescrit le traitement suivant :

— Stérogyl* : 30 gouttes/jour ;

— Calcium Sandoz* : 2 cp/jour, les 4 jours suivant

la prise de Stérogyl* ;

— Phosphoneurol* : 100 gouttes/jour en 4 prises chaque jour ;

— Kaléorid* : 4 cp/jour pendant 10 jours, ensuite 3 cp/jour chaque jour ;

— Vichy Célestins* grande source : 1 litre chaque jour.

Il est en outre demandé de contrôler la kaliémie et la réserve alcaline en même temps, l'hypokaliémie étant bien souvent une complication de l'acidose tubulaire.

OBSERVATION n° 3 SCHEMA EVOLUTIF

DATE			SIGNES BIOLOGIQUES								TRAITEMENT					ETAT CLINIQUE
ANNÉE	HOSPITALIS.	MOIS	F.N.S G.R	F.N.S G.B	V.S 1re	V.S 2e	ELECTRO PHOR. SANG	ELECTRO PHOR. URINE	MÉDULLOGRAMME	SIGNES RADIOLOG.	ENDOXAN	PHOSPH.	CALCIUM	VIT D3	SOLUPRED	
1963		AVRIL			13	28				TRANSPARENCE OSS. FISSUR. COLS FEMOR.						IMPOTENCE PROGR. BOITERIE ASTHENIE ↗
		MAI														
		JUIN							PLASMOCYTES 9 %							HOSPITALISATION
		JUILL.														BILAN CALCIQUE TRÈS NÉGATIF. MEILLEUR E.G
		AOÛT														
		SEPT.														
		OCT.			19	45	G ↗			DEMINERALIS.						DOULEURS RAIDEUR DES HANCHES
		NOV.								COLON DORSO LOMB.						HOSPITALISATION
1964		JANV														
		MARS														CRISE COLIQUE NÉPHRÉTIQUE.
1965		JANV.			18	41										
1968		FEV														DOULEURS. ÉTAT QUASI GRABATAIRE HOSPITALISATION
		JUIN			14	28			PLASMOCYTES 14 %	FISSUR. BASSIN						
		JUILL								OSTEOMALACIE						TRIPLE DIABÈTE : - PHOSPHORIQUE - CALCIQUE - GLUCIDIQUE
1969		AOÛT	↘	↘												
1970		AOÛT	↘							FRACT. CÔTE, PÉRONÉ, G.ENE						TUBULOPATHIE KALHERIENNE.
		SEPT	↘	↘	14	36										MALADE QUASI GRABAT. HOSPITALISATION.
		OCT.														
1971		JANV.														DOULEURS ↘ MARCHE UN PEU
		FÉV.														
		AVRIL														
		SEPT														ABSENCE DE DOULEUR. GÊNE A LA MARCHE.
1972		AVRIL	↘		55	85										
		MAI			38	72										ACIDOSE HYPERCHLORÉMIQUE AVEC HYPOKALIÉMIE. HOSPITALISATION
		JUIN	↘	↘			G ↗		PLASMOCYTES 16%	AMÉLIORATION						
		JUILL.														
		AOÛT														
		DÉC.														PAS DE DOULEUR BON ÉTAT GÉNÉRAL.
1973		JANV														
		FÉV.														
		MARS														BON ÉTAT GÉN. EXAMENS BIOL. BONS DANS L'ENSEMBLE
		AVRIL														
		MAI														
		AOÛT														ETAT AMÉLIORÉ ACTIVITÉ ↗

OBERVATION N° 4

Myélomatose décalcifiante diffuse :

— A pic électrophorétique au niveau des gammaglobulines (paraprotéine de type G et Kappa à l'immuno-électrophorèse sanguine), sans protéine de Bence-Jones urinaire.

— Régulièrement suivie et traitée par l'Endoxan* et les Corticoïdes.

— Dont l'évolution est, depuis l'apparition des premiers symptômes, d'au-moins 11 ans et 3 mois, dans un état général satisfaisant, altéré récemment par une intervention chirurgicale pour sigmoïdite, et de 10 ans et 4 mois depuis le début du traitement.

*
**

Mme L... Augusta, est âgée de 62 ans, lorsque pour la première fois elle est hospitalisée dans le service du 21-01-63 au 2-04-63.

Depuis novembre 1962, elle présentait des douleurs lombaires vives au point d'être contrainte à garder le lit, le mois précédent son hospitalisation. La malade est d'autre part très asthénique et accuse un amaigrissement important.

L'examen est d'autant plus difficile à l'entrée que la mobilisation vertébrale est très douloureuse, voire

pratiquement impossible. L'examen viscéral est négatif. Le bilan radiologique montre une décalcificaion vertébro-pelvienne diffuse et des tassements vertébraux évoquant un processus métabolique ou une hémopathie.

Les examens biologiques font la preuve formelle d'une myélomatose avec :

— Protidogramme :

V.S. 107 à la première heure ;

Protides totaux : 102 g/l ;

Electrophorèse : $\alpha 1$: 2,3 ; $\alpha 2$: 5,4 ; β : 7,5 ; γ : 49,8.

— Médullogramme :

Plasmocytose : 41 %.

Enfin, l'urée est élevée : 0,52 (uréase) ; mais il n'y a ni albuminurie ni albumosurie et la calciurie est plutôt élevée (240 mg/24 heures).

Au cours de l'hospitalisation, la malade est traitée par :

— L'Endoxan* à raison de 100 puis 200 mg/jour par voie parentérale jusqu'à un total de 4,500 g ;

— le Stérandryl* à raison de 100 mg/semaine ;

— et par la radiothérapie sur la région lombaire, sur la région de la hanche droite et sur la région dorsale basse.

Depuis le 23 mars, la corticothérapie est reprise à raison de 12 puis de 16 mg de Médrol* par jour.

Son état s'améliore grandement. Elle souffre peu, elle a retrouvé l'appétit et il lui est possible de marcher avec une ceinture plâtrée.

Sur le plan biologique, s'il persiste une hypergamma-

globulinémie notable, la V.S. est descendue à 13 mm en 1 heure le 29 mars. La formule et la numération globulaire sont normales.

Il est proposé à la malade, le traitement de sortie suivant :

— Endoxan* 100 mg/jour par voie buccale ;

— Médrol* 8 mg/jour ;

— Stérandryl* 50, 1 injection/semaine ;

— Stérogyl* 15, 1 ampoule/semaine ;

Le 7 juin 1963, la malade est revue à la consultation du service. Son état général est bon au point qu'elle envisage de reprendre son activité professionnelle.

L'examen souligne une diminution de souplesse, de moitié, de la colonne lombaire. Le taux des protides totaux a bien baissé (67 g/l) puisqu'il est normal désormais. L'électrophorèse reste un peu anormale avec un petit pic gamma à 28,9 %.

Cette amélioration biologique coïncide avec l'amélioration considérable de la V. S. (3/6). Par ailleurs, calcémie, urée, sont normales et le traitement par la vitamine D peut être poursuivi.

En ce qui concerne le bilan radiologique, il n'y a pas d'aggravation de l'état osseux, le squelette vertébral paraissant au contraire se consolider. Le bassin de face est clair, mais sans lyse ; le crâne (profil) est criblé de multiples petites géodes. Les vertèbres D 6, D 9, D 12, restent réduites de hauteur (tassement).

En septembre 1963, Mme L... va tout à fait bien. Elle ne souffre guère, sauf un peu de la jambe droite, au-dessus de la cheville.

Elle a un bon état général, elle a pris du poids et les trois dernières vitesses de sédimentation sont normales.

Il est prescrit le traitement suivant :

— Endoxan*, 100 mg 15 jours par mois, par voie buccale ;

— Leuco* 4, 1 ampoule pendant la quinzaine où est pris l'endoxan* ;

— Médrol*, 6 mg/jour ;

— Stérandryl* 50 mg, 2 injections par mois ;

— Stérogyl* 15, 1 ampoule par mois.

Il est en outre demandé de contrôler toutes les six semaines le calcium dans le sang et dans les urines de 24 heures.

La deuxième hospitalisation de la malade s'étend du 21-01-64 au 29-01-64 pour effectuer un bilan. Elle a suivi le traitement qui comprend :

— Endoxan*	: 2 comprimés/jour ; 15 jours par mois
— Médrol*	: 6 mg/jour
— Stérogyl* 15	: 1 ampoule par mois
— Stérandryl* 50	: 2 I.M. par mois.

L'état général est excellent : la malade ne souffre pas et elle a même pu reprendre une petite activité chez elle.

Le bilan biologique confirme cette amélioration profonde puisque la V.S. est à 6 mm en 1 heure, qu'il n'y a pas d'anémie, que le taux des protides totaux est à 67 g/l et que seule l'électrophorèse, en montrant un pic étroit de gammablogulines (20 %), rappelle la cause de la maladie.

Les radiographies montrent les mêmes vertèbres déformées mais avec une nette tendance à la recalcification.

Le traitement est à continuer avec :

— Endoxan* : 2 comprimés/jour ; 20 jours par mois

— Médrol* : 4 mg/jour

— Stérandryl* 50 : 2 fois par mois

— Leuco* 4 : 2 ampoules par jour

— Stérogyl* 15 : 1 ampoule par mois.

A la consultation du 19 juin 1964 :

La malade se sent très bien. Elle a suivi le traitement qu'elle tolère parfaitement tant sur le plan hématologique que sur le plan du métabolisme calcique. Bien qu'elle ressente quelques petites douleurs dans les hanches, l'état général est bon.

L'examen clinique est pratiquement négatif. Il existe une bonne souplesse vertébrale.

Pratiquement le même traitement lui est prescrit.

A la mi-octobre 1964, la malade se trouve très bien. Bien qu'ayant repris une petite activité ménagère, elle ne souffre pratiquement pas.

En dehors de sa cyphose, l'examen clinique est négatif. La vitesse de sédimentation est normale depuis plusieurs mois. Elle supporte bien le traitement, sauf peut-être l'Endoxan* qui irrite le tube digestif, on continue le traitement suivant :

— Endoxan* : 1 cp et demi par jour, 20 jours par mois ;

— Leuco* 4 : 1 cp et demi par jour, 20 jours par mois ;

— Médrol* : 1 cp par jour ;

— Stérandryl* 50 : 2 injections par mois ;

— Stérogyl* 15 : une fois par mois une ampoule.

En mai 1965, Mme L... va très bien. Elle ne souffre pas, elle mène une vie normale.

Le traitement paraît très bien supporté, bien qu'il y ait par moment une légère diminution des globules blancs polynucléaires.

L'examen clinique est négatif, les mouvements de la colonne vertébrale sont à peu près corrects et indolores.

On propose le traitement suivant :

— Endoxan* : 1 cp/jour, 3 semaines par mois ;

— Leuco* 4 : 1 cp/jour ;

— Médrol* : 1 cp/jour ;

— Stérandryl* 50 : 2 ampoules/mois.

Le Stérogyl* est arrêté.

En décembre 1965, la malade est parfaitement bien stabilisée. Son état général est excellent.

Le traitement qu'elle suit est très bien supporté et il n'y a pas de modification biologique notable. On note tout au plus quelques fluctuations de la calciurie.

La posologie du Médrol* est modifiée : 2 cp tous les 2 jours au petit déjeuner.

Au mois de février 1966, le taux des leucocytes polynucléaires est un peu bas, mais il reste correct. On maintient le même traitement.

En juin 1966, Mme L... va parfaitement bien et elle est apparemment guérie.

La prise de Leuco* 4 est arrêtée. Le traitement par ailleurs, reste à peu près le même.

— Endoxan* : 1 cp 20 jours/mois ;

— Médrol* : 2 cp un jour sur deux ;

— Stérandryl* 50 : une injection par mois ;

— Calcium Sandoz* : 2 cp/jour, 20 jours par mois.

D'autre part, les nouveaux examens pratiqués sont très satisfaisants. La répartition électrophorétique des protides est normale en pourcentage, cependant la course correspondant aux gammaglobulines est un pic assez étroit.

Les radiographies sont satisfaisantes en ce qui concerne la colonne vertébrale, moins parfaites en ce qui concerne le crâne qui présente encore de nombreuses, mais petites lacunes.

Au mois de décembre, la situation est toujours parfaitement bien stabilisée.

La malade ne souffre pas, elle a une excellente souplesse vertébrale, et un état général très bon.

L'immuno-électrophorèse pratiquée précédemment montre malgré tout la persistance d'une globuline anormale. On poursuit le même traitement.

Au début de juin 1967, les examens de laboratoire sont, dans l'ensemble, favorables. On note cependant une hypercalciurie. La prise de calcium est momentanément suspendue. Le traitement par ailleurs reste identique.

A la fin du mois, on observe le retour à la normale de la calciurie. La malade va tout à fait bien. L'examen clinique ne montre rien de particulier. Le traitement

calcique reste donc provisoirement abandonné.

A la mi-décembre, Mme L... va toujours aussi bien. Elle travaille chez elle selon ses besoins.

Le traitement par ailleurs est parfaitement bien supporté et à poursuivre.

En octobre 1968, la situation reste parfaitement stabilisée. La malade cependant a des crises douloureuses intestinales avec diarrhée qu'elle attribue au Médrol*.

Mais les crises de colique sont inégalement espacées, et surviennent une à deux fois par mois.

Le Médrol* est remplacé par le Solupred*, à raison de deux comprimés le matin au petit déjeuner, un jour sur deux.

Au mois de novembre 1969, l'état de Mme L... est toujours remarquablement stabilisé. Celle-ci mène une vie normale. Elle ne souffre pas ou très peu. A l'examen physique, il n'y a aucun signe particulier. S'il n'y avait encore quelques anomalies biologiques, on pourrait la considérer comme guérie.

Le traitement est le suivant :

— Endoxan* : 1 cp/jour, 20 jours par mois ;

— Médrol* : 2 c/p jour, 1 jour sur 2 ;

— Stérandryl* 50 : 1 injection I.M. par mois.

En avril 1971, les deux chutes qu'a faites Mme L..., l'une en août, l'autre en novembre 1970, ne paraissent pas avoir provoqué de reprise évolutive de sa maladie.

Sur le cliché de novembre 1970, on relève un cal sur la branche ischio-pubienne droite, qui évoque une fracture ancienne ; cependant, une telle image n'existait pas sur les clichés de 1969. Par ailleurs, les radiographies de 1971 sont favorables et elles ne montrent aucune évo-

lution de sa maladie osseuse.

Il s'agit donc d'un cas de myélomatose qui évolue très favorablement, bien que l'on ait retrouvé un petit pic gamma en janvier 1970, présence d'une globuline gamma et kappa monoclonale.

Le même traitement est maintenu.

En décembre 1971, la malade fait à nouveau état de douleurs d'origine colique, survenues depuis juillet 1971. Accompagnées au début de diarrhée, elles sont à type de colique et moins nombreuses actuellement.

Le Médrol* paraît avoir un effet sédatif sur ces douleurs.

Le 25 mai 1973, la malade est adressée en consultation à un chirurgien. Elle présente une sténose du sigmoïde soit d'origine inflammatoire, secondaire à une diverticulose, soit d'origine néoplasique.

Une intervention a lieu le 1er juin. Le compte rendu opératoire fait état d'une volumineuse tumeur du sigmoïde adhérant à l'uretère et aux annexes gauches. L'ablation de la tumeur est pratiquée en même temps qu'une hystérectomie totale. L'uretère est libéré. Il existe en outre une lithiase enlevée. Le pronostic tardif reste très réservé étant donné le degré d'extension de la tumeur.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce montre ultérieurement qu'il ne s'agit pas d'un cancer, mais d'une sigmoïdite.

Le pronostic tardif semble alors tout à fait satisfaisant.

OBSERVATION n° 4 SCHEMA EVOLUTIF

DATE			SIGNES BIOLOGIQUES									TRAITEMENT					ETAT
			F.N.S		V.S		ELECTR. PHOR.										
ANNEE	HOSPITALIS	MOIS	GR	GB	1h	2h	SANG.	URIN.	MEDULLOGRAMME	SIGNES RADIOLOG.		ENDOXAN	CORTIC.	CALCIUM	STEROGYL 16	STERANDRYL	CLINIQUE
1962		MARS															DOULEURS ASTHÉNIE À L'EFFORT. ETAT GRABATAIRE
		DÉC.							PLASMOCYTES 41%	DECALC. DIFFUS.							
1963		JANV.			107		VG ↗			TERT. PELV.							HOSPITALISATION
		FÉV.								TASSEMENTS VERTEB.							EXAMEN VISCÉRAL NÉGATIF.
		MARS			13												AMÉLIORATION NOTABLE
		AVRIL			5	12											
		MAI		↘	2	5											
		JUIN			3	6	VG ↗			PAS DE LYSE DU BASSIN. GÉODES CRÂNE. TASSEM. VERTEB. RECALCIFICATION							TRAITEMENT BIEN SUPPORTÉ. ACTIVITÉ NORMALE. SQUELETTE VERTEB. CONSOLIDÉ
		JUILL.															
		DÉC.															
1964		JANV.			6		VG ↗										HOSPITALISATION BON ÉTAT GÉNÉRAL PAS DE DOULEUR. PETITE ACTIVITÉ.
		FÉV.															
		MARS			5	10											
		MAI			6	13											
		JUIN															BON ÉTAT GÉNÉRAL TRAITEMENT BIEN TOLÉRÉ. EXAMEN CLINIQUE NÉGATIF
		OCT.															
1965		MAI															
		SEPT.															
		DÉC.															ÉTAT GÉNÉRAL BON FLUCTUATION DE LA CALCIURIE.
1966		FÉV.		↘													
		JUIN								LACUNES CRAN. MULTIPL.							BON E.G GUÉRISON APPARENTE.
		DÉC.															EG STABILISÉ
1967		JUIN															HYPER CALCIURIE
		DÉC.															CALCIURIE NORMALE.
1968		OCT.															
1969		NOV.															CRISES DOULOUR. INTESTINALES BON EG. SOUFFRE PEU
1970							VS ↗			CAL SOR BRANCH. ISCHIO-PUB. DROITE							DEUX CHUTES
1971		AVRIL															EVOLUTION TRÈS FAVORABLE
		DÉC.															
1972																	DOULEURS COLIQUES AVEC DIARRHÉE.
1973		MAI															
		JUIN															STÉNOSE DU SIGMOÏDE. INTERVENTION CHIRURGICALE.

OBSERVATION N° 5

Myélomatose osseuse :

— Ayant débuté par une dysglobulinémie isolée de type Kahlérien (pic électrophorétique au niveau des gammaglobulines).

— Avec paraprotéine sérique de type G et K à l'immuno-électrophorèse sanguine, et retrouvée dans les urines.

— Sans protéine de Bence-Jones urinaire.

— Traitée par l'Endoxan* et l'Alkéran*, associés aux corticoïdes, et par cobalt-thérapie.

— Evoluant au moins depuis 7 ans et 7 mois à partir des premiers symptômes et depuis 6 ans et 4 mois à partir du premier traitement.

*
**

Mme M... Conception, âgée de 72 ans, est admise pour la première fois dans le service du 10 février 1967 au 25 février 1967 pour un syndrome douloureux associé à des anomalies biologiques.

Il s'agit d'un syndrome lombo-sciatique droit, qui existe depuis 1965 et qui, alors, aurait été rattaché à une chute banale.

C'est en novembre 1966 que sont découvertes deux anomalies biologiques, à savoir une leucopénie et, à l'électrophorèse, un pic β.

Au cours de l'hospitalisation, les mêmes anomalies sont retrouvées :

— leucopénie à 3 700 ;

— hyper β γ globulinémie ;

— le médullogramme décèle 5 % de plasmocytes.

La malade est dès lors placée sous Endoxan*, à raison de 2 comprimés par jour, et Stromba*.

Une deuxième hospitalisation a lieu le 23 avril 1968 jusqu'au 4 mai 1968 au cours de laquelle une plasmocytose à 16 % est constatée au médullogramme.

La malade est alors placée sous Alkéran*, au lieu de l'Endoxan*, à la dose de 4 comprimés par jour.

En mai 1969, elle est mise aux corticoïdes : Solupred* 4 comprimés un jour sur deux.

Un troisième séjour à l'hôpital survient du 4-08 au 26-08-69 pour un syndrome algique. Il s'agit de douleurs vertébrales au niveau de la colonne lombaire notamment et de douleurs de la région fessière haute, du côté droit.

L'état général est bon mais la malade présente une fatigabilité prématurée à la marche ou à l'effort.

A l'examen, on note une hyperlordose de la colonne dorsale et à la palpation, des points douloureux de la colonne lombaire en L 1, L 2 et L 5.

Le bilan biologique fait à nouveau état d'une leucopénie avec neutropénie qui est d'ailleurs rapportée à une margination des globules blancs en raison d'une leucopoïèse médullaire normale et d'une épreuve à la Prednisone*.

On décide alors d'arrêter les antimitotiques car il n'y a pas de signe de myélomatose, ni sur le plan clinique, ni sur le plan rhumatologique. Il n'existe pas de décalcification notable non plus. Mais il y a la présence

indiscutable d'une dysglobulinémie de type Kahlérien (à l'immuno-électrophorèse) malgré le faible taux de plasmocytes dans la moelle sternale.

On maintient le Solupred* pour traitement de sortie à la dose de 4 comprimés un jour sur deux en alternance avec le Stromba*.

Une quatrième hospitalisation est décidée du 15-02-71 au 29-03-71 dans le cadre d'une surveillance régulière de cette dysglobulinémie de type myélomateux.

L'état général est relativement bon.

Le bilan biologique est le suivant :

— Protidogramme :

V.S. : 5/17 ;

Protides totaux : 60 g/l ;

Electroporèse $\alpha 1$: 3 ; $\alpha 2$: 9 ; β : 10 ; γ : 17 % et 5 % ;

— Hémogramme : G.R. 4 200 000 ; G.B. 3 900 ; P.N. 58 % ;

— Médullogramme : 3 % de plasmocytes ;

— Urée sanguine : 0,50 g/l ;

— Protéinurie à : 0,05 g sans protéine de Bence-Jones urinaire.

D'autre part, le 16-02-71, l'image immuno-électrophorétique évoque le diagnostic de maladie de Kahler.

Devant la rémission de la dysprotéinémie, la corticothérapie est conseillée à doses régressives : Solupred*, 3 comprimés puis 2 c./j. tous les 3 jours.

Sur le plan rhumatologique, la malade se plaint de lombalgies chronique (L 5) et de douleurs des deux jam-

bes de type artériopathique. Mais les indices oscillométriques sont nomaux.

Le bilan radiologique décèle les faits suivants :

— d'une part, le canal lombaire est congénitalement étroit ;

— d'autre part, il existe un rétrolisthésis de L 4 sur L 5 avec affaiblissement du disque intervertébral L 4-L 5.

Vu l'âge de la malade, seul un traitement médical est conseillé associant le port d'une ceinture de maintien lombaire, des injections d'extraits placentaires et des séances de radiothérapie inflammatoire.

Pour la cinquième fois, a lieu une nouvelle hospitalisation du 16-05-72 au 3-08-72 ayant pour objet un bilan évolutif de la maladie de Kaher mais aussi motivée par la survenue récente de dorsalgies depuis une quinzaine de jours environ.

En effet, à l'entrée, la malade présente des douleurs dorsales basses, avec radiculite en ceinture de topographie D 8 et des douleurs de la charnière dorso-lombaire très intenses, l'obligeant à garder le lit.

A l'examen, il existe une raideur du rachis dorso-lombaire. L'asthénie est importante.

Le bilan biologique montre :

Protidogramme :

V.S. : 81/110 ;

Protidémie : 72 ;

Electrophorèse α 1 : 3 ; α 2 : 12 ; β : 7 ; γ : 37 ;

— Médullogramme :

Plasmocytose à 38 % ;

— Hémogramme :

Anémie à 3 400 000 avec leucopénie discrète ;

— l'immunoélectrophorèse sanguine souligne la présence d'une globuline anormale d'antigénicité γ G et kappa.

— il existe une protéinurie inconstante mais sans protéine de Bence-Jones.

Le bilan phosphocalcique montre :

— calcémie à 129 mg/l ;

— phosphorémie à 24 mg/l ;

— calciurie à 655 mg/24 heures pour une phosphaturie de 1 092 mg/24 heures.

Le bilan radiologique confirme le Kahler :

— tassement fracturaire en D 8 et D 10 ;

— déminéralisation considérable de l'ensemble du rachis ;

— au niveau du crâne : images géodiques supérieures et para-médianes, associées à des images de densification sur le frontal et le pariétal.

Sous l'influence du traitement par les antimitotiques, les corticoïdes, le phosphore et la radiothérapie, en quelques semaines les douleurs rétrocèdent et la calcémie se normalise.

Le traitement antimitotique doit cependant être interrompu en raison de l'existence d'une leucopénie à 2 600 globules blancs.

La dose totale de l'Endoxan* injectée est de 2,4 g.

Le traitement de sortie proposé est le suivant :

— Endoxan* : 1 c./j., 6 jours par semaine ;

— Solupred* : 4 c./j., un jour sur deux ;

— Durabolin* 25 : 1 injection I.M. tous les 8 jours ;

— Phosphore : 1,5 c./j., 10 jours sur 15 ;

— Port d'un corset ;

— Massages.

Mme M..., pour la sixième fois, est hospitalisée dans le service, du 20 mars au 23 juin 1973.

En effet, un cliché thoracique a mis en évidence une opacité costale à topographie axillaire de 4 centimètres de diamètre, s'accompagnant d'une tuméfaction pariétale.

L'on irradie cette masse costale, du 29 mars au 9 avril, par radiothérapie conventionnelle (3 000 rads).

En mai 1973, la malade, sortie, est réhospitalisée dans le service étant donné l'apparition de manifestations douloureuses dorso-lombaires.

Les clichés pratiqués montrent une déminéralisation considérable de l'ensemble des corps vertébraux ; en particulier il existe une cunéisation antérieure de D 8 à D 11 dans la zone antérieurement irradiée en 1972, au niveau de la colonne lombaire.

On ne retrouve pas de lésion métastatique radiovisible, et c'est en se basant sur les données cliniques, en particulier les manifestations douloureuses, que la malade est prise en irradiation cobalt-thérapique qu'elle subit sur les corps vertébraux de D 11 à S 2, une dose de 3 000 rads étant délivrée en trois semaines.

Vers la fin du mois de mai, une cédation partielle des manifestations douloureuses est obtenue.

Par contre, l'irradiation entraîne un retentissement hématologique, et en fin de traitement la formule numération montre un taux de 1 500 globules blancs avec 58 % de polynucléaires.

En juin, existent des dorsalgies basses avec lombalgies nécessitant l'utilisation d'antalgiques et le port d'un corset de maintien.

Sur le plan dynamique, le doigt-sol est à 60 cm, l'extension et les inflexions latérales nulles.

De plus, la palpation montre un point douloureux épineux L 1-L 2 et L 4-L 5.

On institue, après un assaut cortisonique du 23 mai au 1er juin, un traitement immuno-suppresseur par l'Endoxan* (200 mg en perfusion, le lundi et le vendredi). Cette malade ayant toujours présenté une leuconeutropénie, les chiffres de globules blancs, vers la mi-juin, se maintiennent aux environs de 2 500 à 3 000, avec 33 % de polynucléaires neutrophiles.

Par ce traitement, on espère pouvoir réduire l'envahissement médullaire à plasmocytes et en quelque sorte stabiliser cette aplasie médullaire.

On propose à Mme L... de continuer ce traitement. Une surveillance de sa formule blanche sera faite, en se donnant comme chiffre limite un taux de 2 000 globules blancs, taux auquel il serait préférable d'arrêter transitoirement l'antimitotique.

Par ailleurs, on prescrit le traitement de sortie suivant :

— Solupred* : 40 mg un jour sur deux ;
— Salgydal* : 4 gélules par jour ;
— Sedaph : 3 ampoules par jour.
— Kaléorid* : 1 c./jour ;
— Primobolan* 20 mg : 1 ampoule par semaine.

OBSERVATION n° 5 SCHEMA EVOLUTIF

DATE			SIGNES BIOLOGIQUES								SIGNES RADIOLOG.	TRAITEMENT					ETAT CLINIQUE
ANNÉE	HOSPITALIS.	MOIS	F.N.S		V.S		ELECTRO PHOR.		MÉDULLO-GRAMME			ENDOXAN	ALKERAN	CORTICOÏD	STROMBA	CALCIUM	
			G.R	G.B	1re	2e	SANG.	URIN.									
1966		NOV.		↘			βGl ↗										DOULEURS LOMBAIRES
1967	■	FÉV.		↘			B,8 ↗		PLASMOCYTES 5%								SYNDROME LOMBO-SCIAT. DROIT. HOSPITALIS.
		MARS															
1968		FÉV.															
		MARS															
	■	AVRIL							PLASMOCYTES 16%								HOSPITALISATION
		MAI															
		AOÛT															
		SEPT															
		OCT.															
		NOV.															
		DÉC.															
1969		JANV.															
		MARS															
		MAI															
		JUIN															
	■	AOUT		↘	21	42	B,8 ↗		PLASMOCYTES 5%		DISQUE LOMB. APLATI						HOSPITALISATION DOULEURS VERTÉBR.
		SEPT.															BON E.G
1970		JANV.															
1971		JANV.									GÉODE PARIET. DROIT?						
	■	FÉV.		↘					PLASMOCYTES 3%								
	■	MARS															BON E.G. HOSPITALISATION DOULEURS LOMB.
		AVRIL															
		DÉC.															
1972		JAN.															
		FÉV.															
		AVRIL															
	■	MAI	↘	↘	81	110	βG ↗ α2G ↗		PLASMOCYTES 38%		TASSEMENTS FRACT D8, D10 GÉODES ERÂN.						HOSPITALISATION. ASTHÉNIE IMPORTANTE
	■	JUIN															
	■	JUILL.															
	■	AOÛT															INFECTION URINAIRE
	■	SEPT															
1973	■	MARS									OPACITÉ COSTALE						IRRADIATION (3000 RADS)
	■	AVRIL															HOSPITALISATION
	■	MAI	↘	↘					DÉMINÉRALIS. RACHID.								DOULEURS DORSO-LOMBAIRES.
	■	JUIN															COBALT-THÉR. (3000 RADS)

OBSERVATION N° 6

Myélomatose osseuse diffuse :

— à pic électrophorétique au niveau des gamma, puis des bêta et des alpha-2-globulines ;

— à protéine anormale urinaire dans la zone des alpha-2-globulines ;

— à protéinurie de Bence-Jones ;

— à forme décalcifiante avec hypercalcémie iatrogène, à atteinte rénale ;

— traitée par les corticoïdes et les antimitotiques (Uréthane* puis Endoxan*) ;

— dont l'évolution a été fatale au décours d'une infection :

- à la douzième année après le début des troubles ;
- et à la huitième année après le début du traitement.

*
**

C'est en mai 1956 que M. R... Jean, alors âgé de 54 ans, est vu pour la première fois à la consultation. Le diagnostic de myélome, évoqué l'année précédente, retient l'attention sur divers troubles, lentement évolutifs et progressant par poussées, à l'origine de sa maladie. Dès

1951, en effet, le malade est atteint d'amaigrissement, d'asthénie croissante et de douleurs tantôt thoraciques, tantôt lombaires ; ce qui l'amène, après cinq ans d'évolution, à se faire hospitaliser pour un bilan ; le séjour hospitalier devant durer six mois, d'octobre 1955 à mars 1956.

Les examens radiologiques à la fin de cette période, sont lourdement significatifs : ostéoporose diffuse ; affaiblissement vertébral en D 8 ; et lacunes au niveau du crâne, des branches ischio-pubiennes, du fémur et de l'humérus droit.

— Protidogramme :

Protides totaux : 73 g/l ;

Electrophorèse : α 1 : 11 ; α 2 : 24 ; β : 27 ; γ : 38 ;

— Hémogramme :

G.R. 4 700 000 ; G.B. 5 000 ; P.N. : 64 %.

D'autre part, la calcémie est à 120, la phosphorémie à 50 ; le calcium urinaire est de 700 mg/24 heures, la phosphaturie de 1 g/24 heures (diurèse : 1,250 l). Il existe une albuminurie à 2,50 g/l. La recherche de protéine de Bence-Jones urinaire est négative.

Deux médullogrammes restent normaux.

Depuis le mois de janvier 1955, le malade a été placé sous Cortancyl* à dose modérée.

En mai 1956, bien que le malade soit pratiquement grabataire, en fait son état est amélioré : il ne souffre pas au repos, seule la toux réveille des douleurs thoraciques, il a bon appétit et bon sommeil. Le Cortancyl* est maintenu à raison de 3 comprimés par jour. Un médullogramme révèle alors l'existence de 20 % de plasmocytes.

Un bilan radiologique effectué en octobre de la même année met en évidence l'existence de lacunes costales, leur donnant un aspect mité. Depuis août, le Cortancyl* a été arrêté ; le relais est pris avec la Delta-cortisone* à la dose quotidienne de 20, puis 10 mg.

En mars 1957, l'amélioration se poursuit. Une protéine de Bence-Jones est alors mise en évidence dans les urines.

De juillet à août, il reçoit une dose totale de 2 g d'Uréthane*, alors que la Delta-cortisone* est abandonnée, puis remplacée par de l'Hydrocortancyl* (4 cp/j).

En décembre, l'état général est assez bon. Le malade souffre peu et surtout il se remue beaucoup mieux, parvenant à effectuer quelques pas, hors de chez lui. Le Cortancyl* est à nouveau prescrit.

Une deuxième hospitalisation a lieu en mai 1958.

Au protidogramme, on note : V.S. 24 à la première heure; protides totaux 63; électrophorèse : $\alpha 1$: 3; $\alpha 2$: 11,4; β : 18,3 ; γ : 9,6.

Au médullogramme, la plasmocytose est, depuis le dernier examen, toujours de 20 %.

C'est en 1961, du 29 mars au 3 juillet, qu'a lieu la troisième hospitalisation (en fait, la première dans le service).

A l'entrée, le malade est grabataire et présente un double syndrome infectieux pulmonaire et urinaire, qui dure trois semaines.

Le bilan radiologique traduit une décalcification très intense. Le bilan biologique révèle :

— Protidogramme :

V. S. : 56/70 (deuxième heure).

Protides totaux : 52.

Electrophorèse : α 1 : 6,9; α 2 : 20,8; β : 19,3; γ : 14,6.

— Hémogramme :

G.R. 4 500 000 ; G.B. 9 200 ; P.N. 82 %.

La calcémie est à 95, la phosphorémie à 43.

La calciurie/24 heures est à 102-49 mg.

La phosphaturie est à 1,13 - 0,88 g/l.

La glycémie est de 1,73 g/l.

La protéinurie totale est de 2,50 g. L'électrophorèse urinaire après dialyse, met en évidence une protéine anormale dans la zone des alpha-2-globulines.

Au cours de l'hospitalisation, le malade reçoit une dose totale I.V. d'Endoxan de 6,4 g ; une dose totale de 566 mg de Médrol*. Il est de plus sous Dianabol* et vitamine D.

La sortie a lieu en juillet, quand l'amélioration est indiscutable, tant sur le plan clinique que radiologique.

La quatrième hospitalisation, du 20-10-61 au 22-12-61 est motivée par deux ordres de faits nouveaux.

A son entrée, le malade en effet, présente, d'une part, une lombosciatalgie droite, assez pénible, et d'autre part des troubles digestifs, avec anorexie, nausées, et même vomissements.

Ces troubles digestifs étaient très probablement en rapport avec des perturbations biologiques et en parti-

culier avec une hypercalcémie à 135 mg et une azotémie à 0,82 g. La calciurie était également élevée, au-dessus de 300 mg/24 heures et le phosphore sanguin à 60 mg ; la V.S. à 111 en une heure.

Il semble qu'à l'origine de cette hypercalcémie soit un excès de vitaminothérapie D.

Le malade est mis à une alimentation liquide par perfusion associée à une dose importante de corticoïde et sous l'effet de cette thérapeutique son état, tant sur le plan digestif, que thermique et général, s'améliore rapidement. La calcémie passe de 130 à 110 et l'azotémie de 1,80 à 0,82. Le bilan radiologique, aux environs de la mi-novembre, n'apporte rien de nouveau, si ce n'est même l'impression d'une recalcification. Mais vers la fin novembre, le malade, qui avait repris une alimentation normale, présente à nouveau des troubles digestifs, en même temps que la calcémie et l'urémie, entre autres, s'élèvent. Sous l'effet de perfusions de Solumédrol*, les chiffres se normalisent et l'état du malade s'améliore, bien qu'il soit très instable et très précaire.

Au cours de son hospitalisation, le malade a reçu 900 mg au total d'Endoxan* IV.

Il sort avec le traitement suivant :

— Médrol* : 6 mg/jour ;

— Dianabol* : 1 cp/jour.

Une cinquième hospitalisation est décidée le 4-01-62. Le malade présente alors un syndrome infectieux avec clochers thermiques à 39°. On découvre en outre, à l'examen, un petit souffle systolique de pointe, avec de rares extrasystoles.

A l'entrée le bilan biologique est à nouveau inquié-

tant : G.R. 2 700 000 ; G.B. 9 600 ; urée sanguine : 2,34 ; calcémie : 117 ; protides sanguins : 61 g/l.

Le malade placé sous perfusion de Solumédrol* et sous traitement anabolisant ne voit guère son état s'améliorer.

Le 23 février, le bilan biologique révèle : G.R. 2 700 000 ; G.B. 13 800 ; urée sanguine 1,16 ; calcémie 134. La température, en plateau, est à 38°.

Le 28 février, un clocher thermique réapparaît à 39° 4, au cours duquel le malade décède.

OBSERVATION n° 6 SCHEMA EVOLUTIF

DATE ANNÉE	DATE HOSPITALIS.	DATE MOIS	SIGNES BIOLOGIQUES F.N.S GR	F.N.S GB	V.S 1e	V.S 2e	ELECTROPHOR. SANG.	ELECTROPHOR. URIN.	MÉDULLOGRAMME	SIGNES RADIOLOG.	TRAITEMENT URETHAN.	ENDOXAN	CORTICOÏD.	STEROGYL	DIANABOL DURABOLIN	ETAT CLINIQUE
1951																AMAIGRISSEMENT DOULEURS
1953										U.I.V NORMALE						
1955		JAN.														ASTHÉNIE
		JUILL														LOMBALGIES
		OCT.					β, γ ↑		NORMAL	LACUNES CRÂNE.						DOULEURS ↑ HOSPITALISATION
		DÉC.								OSTEO-POROSE DIFFUSE						
1956		JANV.								LACUNES BRAAC.						HOSPITALISATION
		MARS								ISCHIO-PUB.						
		MAI							PLASMOCYTES 20%	FEMUR ET HUMERUS D^{rt}						ETAT GRABATAIRE DOULEURS THORAC.
		JUIN														DOULEURS COSTALES VIOLENTES.
		OCTOB.								LACUNES COSTALES						
1957		MARS						P.B.J ⊕								AMÉLIORATION
		JUILL.														HOSPITALISATION
		AOÛT														
		SEPT.														
		DÉC.								CYPHOSE MODER.						
1958		JANV.								TASSEMENT.						ASSEZ BON E.G. SOUFFRE PEU
		MAI			24		β ↑		PLASMOCYTES 20%							HOSPITALISATION
		AOÛT														
1959																
1960																MARCHE UN PEU
1961		JANV.														
		MARS					β ↑ α_2									ETAT GRABATAIRE
		AVRIL								DECALCIFICATION ↑						HOSPITALISATION
		MAI														
		JUIN														
		JUILL.								AMÉLIORATION						SORT UN PEU SOUFFRE PEU
		SEPT.														SCIATIQUE DROITE ALBUMINURIE +++
		OCT.			111											HOSPITALISATION
		NOV.														TROUBLES DIGESTIFS
		DÉC.								RECALCIFICATION?						NOUVEAUX TROUBLES DIGESTIFS?
1962		JANV.	↘													HOSPITALISATION
		FÉV.					α_2 ↑									INFECTIONS
		MARS														DÉCÈS

CHAPITRE QUATRIEME

DONNEES GENERALES SUR LES OBSERVATIONS ET ANALYSE DE LEURS COMPOSANTES PRONOSTIQUES

CONCLUSIONS

DONNEES GENERALES SUR LES OBSERVATIONS ET ANALYSE DE LEURS COMPOSANTES PRONOSTIQUES

Au cours du deuxième chapitre, nous avons vu que si l'on voulait étudier le devenir d'un cas de myélome, il semblait indispensable de dresser un bilan complet de ses différents facteurs pronostiques et de tracer leur résultante, reflet d'une durée approximative de survie.

A partir de ces six observations, et sans vouloir établir de pourcentage ou de statistique sur un aussi faible nombre de cas, particuliers de surcroît, nous allons tenter d'examiner les uns après les autres les principaux facteurs que nous avons cités précédemment, à savoir : l'âge et le sexe des malades, le type cellulaire et immunologique du myélome, la durée des symptômes avant le diagnostic, le mode d'expression clinique de la maladie avec ses différents paramètres et la qualité de la réponse au traitement.

Le passé pathologique de nos malades, antérieur à l'apparition du myélome, n'a pas particulièrement attiré notre attention. Tout au plus, chez certains d'entre eux, avons-nous retenu l'existence de troubles divers tels qu'un paludisme, une amibiase, une hypertension artérielle ancienne ou des interventions chirurgicales répétées, sur la thyroïde, dont le fonctionnement ne présentait aucune anomalie.

Si l'on considère l'âge des malades au moment du

diagnostic de l'affection, on constate qu'il se situe, pour la moitié d'entre eux, au-delà de 62 ans, avec pour valeurs extrêmes 46 et 72 ans.

Ces résultats ne semblent pas aller dans le sens des affirmations de Videbaeck et Johansen, ou de Feinleib et Mac-Mahon pour qui la survie serait plus courte chez les sujets âgés.

Par contre, si l'on envisage la répartition selon le sexe, la prédominance du nombre de femmes met en valeur les constatations de ce dernier groupe d'auteurs qui fait état, chez celles-ci, d'une plus longue survie.

En ce qui concerne le type cellulaire du myélome on a observé, dans la moitié des cas, des anomalies cellulaires plasmocytaires, et dans un cas, une forme cytologique jeune avec de nombreux plasmocytes immatures. S'il paraît hasardeux d'interpréter ces résultats, peut-être peut-on dire, avec Innes et Newall, que la survie n'apparaît pas liée à l'apparence histologique des lésions.

Le type immunologique du myélome, quant à lui, a permis d'isoler quatre cas de gamma G myélomes de type Kappa. Ces fait paraissent illustrer les conceptions de Drivsholm, pour qui l'évolution spontanée des gamma A myélomes est plus courte que celle des gamma G.

De plus on a observé, chez deux malades actuellement décédés, deux cas de protéinurie de Bence-Jones, qui chez l'un d'entre eux a été transitoire et a complètement disparu par la suite, après traitement.

L'étude de la durée des symptômes avant le diagnostic souligne encore d'importantes inégalités, avec des oscillations maximales de 20 jours à 60 mois. Pour 4 cas, cette durée est inférieure ou égale à un an. Or, bien au contraire, Feinleib et MacMahon font état d'une plus longue survie dans les cas où cette durée est supérieure à un an.

Pour l'ensemble des cas, l'expression clinique du myélome a été une myélomatose osseuse diffuse, avec déminéralisation notable pour la plupart. Trois d'entre eux ont revêtu la symptomalogie d'une forme décalcifiante diffuse. L'on a même observé un cas avec syndrome de Looser-Milkman. Mais cette diffusion des lésions serait encore un élément pronostique particulièrement fâcheux.

De même l'analyse des divers cas met en relief la prépondérance des différents paramètres subjectifs et objectifs, qui va à l'encontre des conditions favorables d'une longue survie.

— Ainsi, souvent signe d'appel de la maladie et bien que n'étant pas un élément chiffrable, la douleur a été pour tous à un moment ou à un autre, une entité bien réelle. Chez certains, elle a été d'une intensité telle qu'elle les a contraints à un état semi-grabataire ou à une immobilité totale

— D'autre part, différents syndromes infectieux, tantôt urinaires, tantôt pulmonaires, sont venus émailler en tant que complications, parfois terminales, le cours de la maladie.

— La perte de poids, elle aussi, n'a pas été dans certaines circonstances un paramètre négligeable.

— A leur tour, anémie et leucopénie ont été souvent observées. De plus, le risque d'aplasie médullaire a été parfois la cause de l'interruption momentanée du traitement.

— Le rein n'a pas été plus épargné : ses atteintes ont été parfois sérieuses. Un cas d'insuffisance rénale globale avec acidose hyperchlorémique et hypokaliémie

a été décrit.

— Les troubles du métabolisme phosphocalcique et leurs signes accompagnateurs n'ont pas, également, fait défaut, prenant dans certains cas une importance toute spéciale.

— Enfin, la survenue de complications osseuses à type de fracture, voire de pseudo-fracture, de tassement ou de cunéisation vertébrale n'a épargné personne.

Dans tous les cas, mais à des degrés divers, les malades se sont montrés sensibles au traitement. Parfois, au cours de périodes réfractaires, le passage d'un antimitotique à un autre a été nécessaire.

Le fait déterminant a été l'amélioration fonctionnelle et la relative stabilisation de la maladie, malgré des écarts thérapeutiques, parfois considérables.

En résumé, il s'est donc agi, dans l'ensemble, de myélomes dans leur forme habituelle, secrétante, quasi-complète, avec douleurs, altération de l'état général, images radiologiques évocatrices, plasmocytose médullaire et dysglobulinémie monoclonale.

L'on a pu même observer dans certains cas des troubles du métabolisme phosphocalcique, des manifestations viscérales telles qu'une infiltration plasmocytaire myocardique, ou des complications rénales, neurologiques, hematologiques et infectieuses.

Quelle que soit leur forme, ces myélomes ont exprimé tôt dans leur évolution leur polymorphisme extrême.

Aussi l'on est tenté de se demander si le bilan de ces facteurs, aussi contradictoires que multiples, suffit

à expliquer la longueur de ces suvies. Leur résultante est-elle même favorable à un tel devenir ?

N'aurait-on pas procédé en quelque sorte à une simple constatation de caractères qui sont le propre des cas de longue évolution ?

Il reste alors à invoquer le rôle du génie évolutif du myélome...

CONCLUSIONS

Au cours de cette étude, nous avons tenté d'extraire, après analyse, les notions de longue survie à partir des données de la littérature sur le myélome en général.

Nous les avons regroupées dans un même chapitre sous forme de facteurs pronostiques. Parallèlement, nous avons vu que quelques cas de longue évolution, publiés jusqu'à présent, étaient loin de réunir tous ces caractères favorables et que leur devenir n'était pas lié à une « moyenne arithmétique » de facteurs.

Dans nos observations, nous avons constaté que, à l'origine, aucun élément dans l'expression de la maladie n'a permis de prévoir une telle évolution clinique.

Au cours du développement, il en a été de même.

Certes, bien que souvent contestés, certains facteurs pronostiques ont été en faveur d'une évolution plus longue, mais d'une part, pour un cas pris isolément, ces derniers n'étaient pas suffisamment nombreux et concordants, et d'autre part, dans la totalité du groupe, il y avait une trop grande hétérogénéité d'expression morbide, tant sur le plan clinique, que biologique ou radiologique.

Si bien qu'aucune conclusion n'a pu être tirée avec certitude sur leur vitesse, même approximative,

d'évolution.

Le seul point, bien au contraire, qui ait été commun à ces divers cas était justement ce polymorphisme extrême, ce large éventail de signes préjudiciables car d'apparition précoce dans la maladie.

Autrement dit, ces cas de myélome ont été comme tant d'autres et auraient parfaitement pu passer « inaperçus » s'ils n'avaient évolué pendant un aussi long temps.

Mais d'aucuns pourront objecter que le problème aurait pu être posé différemment.

En effet, si l'on tente de mettre ces facteurs pronostiques « entre parenthèse », et si l'on fait abstraction de leur valeur, réelle ou non, l'on est en droit de se demander si une plus longue survie n'est pas le fait de la précocité actuelle plus grande du diagnostic de la maladie, avec les moyens biologiques en particulier mis à notre disposition, et notamment avec les progrès réalisés dans le dépistage systématique des dysglobulinémies.

Egalement, on peut attribuer de tels avantages aux progrès de la thérapeutique, et ceux entre autres de la chimiothérapie, effectués au cours de ces dernières années, et à leur plus grande activité, liée à leur précocité d'application.

Toutes ces considérations sont vraies et l'on ne peut les nier. Elles prennent toute leur valeur au cours de l'étude de l'évolution du myélome en général.

La meilleure preuve n'en est-elle pas l'élévation nette des survies, constatée depuis ces dernières années ?

Cependant, elles n'expliquent pas l'existence des « longues survies », cas particuliers par définition, objet même de notre étude. Le problème demeure...

Pour notre part, tout s'est passé — et ceci est d'autant plus vrai pour les cas qui ont échappé à une surveillance et à un traitement constants, durant un laps de temps plus ou moins long — comme si la maladie avait suivi son cours naturel, modifié de temps à autre par une consolidation thérapeutique, plus ou moins durable mais toujours provisoire, finissant par céder aux caprices de son histoire naturelle.

Vu : Le Président de la Thèse
J. ARLET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 27 Novembre 1973

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES SUR LE MYELOME

AYROLLES (Ch.). — Maladie de Kahler. *Rev. Méd.* Toulouse, 1965, S.I. 481-490.

BATTS (M.) Jr. — Multiple myeloma. Review of forty cases. *Arch. Surg.* 1939, 39, 807-823.

BAYRD (E.D.) and HECK (F.J.). — Multiple myeloma. Review of fighty-three proved cases. J.A.M.A. Jan. 18 1947, 133, 147-157.

BROWNELL (E.G.). — Multiple myeloma. Review of sixty-one proved cases. J.A.M.A. *Arch. Int. Med.* May 1955, 95, 699-704.

BRUCHER (H.) — On set and course of myeloma *Schweiz Med.* WSCHR. 14 fév. 1970, 1970, 100, 340-1.

CAMUS (J.P.). — Myélome multiple des os. *Objectif Méd.* 1970, 5, 811.

CAMUS (J.P.). — Myélome atypique. *E.P.U.* 3 avril 1971, 28, 2539-2546.

CARSON (C.P.), ACKERMAN (L.V.), and MALTBY (J.D.). — Plasma cell myeloma : clinical, Pathologic and Roentgenologic review of ninety cases, *Amer. J. Clin. Path. Aug.* 1955, 25, 849-888.

DAHLIN (D.C.). — Bone tumours : general aspects and analysis of 2.276 cases, Springfied, III : Charles C. Thomas, 1957.

DELMAS-MARSALET (Y.), GOUDEMAND (M.). — Les critères biologiques de la maladie de Kahler. *Cahiers du Collège de Médecine* 1969, 10, 4, 245-250.

DEMUTH (L.). — Myélome multiple des os. (mal de Kahler). Questions 1094. Suppl. *Vie Médicale.* déc. 1968 (1).

DRIVSHOLM (A.). — Myelomatosis. Clinical and Biochemical study on one hundred and five cases. *Acta Med. Scand.*, 1964, 176, 509.

FELDMANN (J.L.). — Myélome multiple. Suppl. *Vie Médicale,* juin 1972, 11, 1446.

GESCHICKTER (C.F.), COPELAND (M.M.). — Multiple myeloma. *Arch. Surg.*, 1928, 16, 807-863.

HENRARD (J.C.). — Myélome. *La Revue de Médecine, déc.* 1967, 1479-1482.

HENRARD (J.C.). — Les myélomes. *Rev. Méd.*, 1970, 11, 25, 1494-1499.

INNES (J.), NEWALL (J.). — Myelomatosis. *Lancet*, 1961, 1, 71, 239-245.

LEBON (P.). — Myélome. *E.P.U.* 28, 10 avril 1971, 93, 15, 2720-2731.

LORTAT-JACOB (O.). — Myélome multiple des os. *Rev. Méd., Etudes Méd.* n° 2, entier, février 1964.

NORDENSON (N.G.). — *Acta Méd. Scandinavica.* Suppl. 1966, 445, 178-186. Myelomatosis. A clinical review of 310 cases. Ext. des : mises à jour *Méd. Prat.*, 1967, 11, 3-255.

OWEN (D.). — Multiple myeloma : a review of ninety eight cases. *Geriatrics*, 1965, 20, 1048-1064.

PERLES (Ch.). — Mal. de Kahler. Signes, évolution, diagnostic, traitement. *Gaz. Méd. France*, 1968, 75, 17, 3689-3692.

PIGUET. — Myélome multiple. *Vie Méd.* Questions. — suppl. *Univers*, 1970, 109-122

SAIGOT (T.). — Myélome multiple. Signes, diagnostic, traitement. *Gaz. Hôp.*, 1971, 143, 32, 892-895.

SUAU (E.), MAZIERES (B.). — Myélome. *Rev. Méd.* Toulouse, 1972, S. VIII, 53-93.

TRENTE-SEPTIEME JEUDI DE L'HOTEL DE L'EUROPE. — *Lyon Médical*, 10 mai 70, 223, 19, 969-989. A propos du myélome.

MYELOME ET TRAITEMENT

ALEXANIAN (R.), BERGSAGEL (D.E.), MIGLIORE (P.J.), VAUGHAN (W.K.), HOWE (C.D.) — Melphalan therapy for plasma cell myeloma. *Blood*, 1968, 31-1-10.

ALEXANIAN (R.), WILSON (H.E.) and all. — Treatment for multiple myeloma. Combinaison chemotherapy with different melphalan dose regimens. J.A.M.A., 1969, 208, 9, 1680-1685.

ALEXANIAN (R.), MIGLIORE (P.J.). — Normal immmunoglobulins in multiple myeloma : effects of melphalan chemotherapy. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, 75, 2, 225-233.

ANGER (G.), BAUFELD (H.) and all. — Treatment of multiple myeloma with new cytostatic drug. DTSCH. Méd. WHCR, 28 nov. 1969, 94, 2495-2500.

BEN-BASSAT (Y.). — Melphalan in multiple myeloma. *Harefuah*, 1er fév. 1971, 80, 141-142. J.A.M.A. (Refs and Reviews), 31 mai 1971, 216, 9, 1511.

BERNARD (J.), SELIGMANN (M.), DANON (F.). — Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie par le P - di - chloro - ethyl - amino - b - phenylalanine (melphalan). *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 1962, 2, 611-616.

BERGSAGUEL (D.E.), MIGLIORE (P.Y.), GRIFFITH (K.M.). — Myeloma proteins and the clinical response to melphalan

therapy. *Science,* 1965, 148, 376-377 (16 avril, n° 3668).

BONTOUX (D.). — Le traitement du myélome multiple par le melphalan et la cyclophosphamide. *Méd et Hyg.,* 1970, 28, 944, 1976-1978.

BONTOUX (D.), DELBARRE (F.) et coll. — Essai d'étude comparative du melphalan et de la cyclophosphamide dans le traitement de la maladie de Kahler. *Revue du Rhumatisme, déc.* 1970, 37, 12, 817-824.

BONTOUX (D.). — Le traitement du myélome multiple par le melphalan et la cyclophosphamide. *Actua,* mai 1971, 3, 45, 23-27.

BRITISH MED JOURNAL. — Myelomatosis : comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy. *British Med. Journal,* 20 mars 1971, 1, 5750, 640-641.

BRODSKY (I.), DENNIS (L.H.), DE CASTRO (N.A.), BRODY (L.), and KAHN (S.B.). — Effect of testoterone enanthate and alkylating agents on multiple myeloma. J.A.M.A., 1965, 193, 11, 874.

BURTON (J.), LEE, MILLER (D.G.). — The management of plasma cell neoplasms. *Médical Clinics North America,* mai 1971, 55, 3, 703-719.

CAGGIANO (V.), CUTTNER (J.), SOLOMON (A.). — Myeloma proteins, Bence-Jones proteins and normal immunoglobulins in multiple myeloma. *Blood,* 1965, 30, 265-287.

CARBONE (P.P.) and all. — Fluoride effect on bone in plasma cell myeloma. *Arch. of Intern. Med.,* fev. 68, 121, 2, 130-240.

CHOI (S.H.), SHEEHAN (F.R.). — Multiple myeloma : Roentgen diagnosis of acute fluoride effect. *Geriatrics,* mai 1968, 23, 137-141. J.A.MA.
Ref and Rev., 24 juin 1968, 204, 13, 181.

COUNCIL ON DRUGS. — An Alkylating agent for multiple myeloma. *J. Amer. Med. Ass.,* 1965, 191, 547-549.

DE HALLEUX (F.). — Le traitement du myélome multiple par le melphalan. *Press. Médic.,* 1967, 75, 46, 2301-2310.

DE KALBERMATTEN (J.P.), SCHWED (P.), CLEMENT (F.). — A propos de 10 cas de myélome multiple traités par la L. Sarcolysine. *Schw. Mediz. Woch.,* 21 Sept. 1968, 98, 38, 1476-1480.

DRIVSHOLM (A.), VIDEBAEK (A.). — Alkeran (melphalan) in the treatment of myelomatosis. *Acta Med. Scand.,* 1966, 179, suppl. 445, 187-193.

DRYLL (A.). — Le traitement du myélome multiple par le melphalan. *Vie Méd.,* 1970, 3, 51, 32, 4327-4331.

DRYLL (A.), RYCKEWAERT (A.), KAHN (M.F.), HAYAT (M.), DE SÈZE (S.). — Le traitement du myélome multiple par le melphalan. Etude des 35 cas personnel. *Sem. des Hôp.* Paris, 1970, 46, 289-298.

DRYLL (A.). — Le Melphalan dans le traitement du myélome. *Immex,* mai 1972, 9, 5 bis, 783-789.

GODAL (H.C.), BORCHGREVOUK. — Effect of plasmapheresis on the hemostatic function in patients with macroglobu-

linemia Waldenstrom and multiple myeloma. *Scand. J. Clin. Lab. Innes,* 1965, 17, 133-137. Suppl. 84 Ext des J.A.M.A. 1966, 4, 233.

GOLDSMITH (R.S.). — Phosphate supplementation as an adjunct in the therapy of multiple myeloma. *Arch. Int. Med.* août 1968, 122, 2, 128-133.

HOERNI (B.), DURAND (M.), CHAUVERGNES (J.). — Traitement et pronostic (myélomes mutiples), Bordeaux médical, juin 1972, 11, 1273-1279.

HOLLAND (J.F.), HOSLEY (H.), SCHARLAU (C.), CARBONE (P.P.) and all. — A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma. *Blood,* 1966, 27, 328-342.

HOOGSTRATEN (B.) and all. — Melphalan in multiple myeloma. *Blood,* 1967, 30, 74-83.

HOOGSTRATEN (B.), COSTA (J.). — Intermittent melphalan therapy in multiple myeloma. J.A.M.A, 1969, 209, 2, 251-253.

JAQUILLAT (Cl.). — Données récentes sur le traitement de la maladie de Kahler. *Méd. Prat.* 26e année, mars 1970, 388, 29.

KORST (D.R.), CLIFFORD (G.O.), FOWLER (W.M.), LOUIS (J.)., WILL (J.), WILSON (H.E.). — Multiple myeloma. II analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients. J.A.M.A., 1964, 189, 758-762.

KYLE (A.R.), MALDONADO (J.E.), BAYRD (E.D.). — Traitement du myélome multiple. *Mayo Clin. Proc.,* oct. 1968, 43, 10, 730-737. Mises à jour du *Méd. Prat.,* 1969, 13, 391-392.

KYLE (A.R.), PIERRE (R.V.) BAYRD (E.D.). — Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. Report of four cases possibility related to melphalan. *New England J. Med.,* 10 nov. 1970, 283, 1121-1125. J.A.M.A. (Ref. Rev.) 14 déc. 1970, 214, 11, 2082.

LE CHEVALIER (P.L.). — Le traitement du myélome. *Sem. Hôp.* Paris, 171, 47, 4, 249-251.

LITTLE (J.R.) and all. — Immunoglobin abnormalities and current status of treatment of multiple myeloma. J.A.M.A., 1969, 208, 9, 1688-1693.

MAC ARTHUR (J.R.) and all. — Melphalan and myeloma : experience with low-dose continuous regimen. *Ann. Intern. Med.,* mai 1970, 72, 665-670. J.A.M.A. (Ref. and Rev.), 8 juin 1970, 212, 10, 1728.

MASS (R.E.). — A comparison of the effect of prednison and placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother. Rep.,* 1962, 16, 257-259.

MESHAKA (G.) et coll. — Traitement des myélomes par le melphalan. *Presse Médicale* 1967, 75, 46, 2301. *Sem. des Hôp.,* 8 avril 1968, 44, 17, 1164.

MICOU (D.). — Effect of L.-asparaginase on plasmocytic cells. *Schweiz. Med. Wschr.* 100, 14 nov. 1970, 1997-1998. J.A.M.A. (Réf. Rev.), 14 déc. 1970, 214, 11, 2084.

NORIN (T.). — Melphalan (L-phenylalanin nitrogen mustard) treatment in myelomatosis, report of 46 cases. *Acta Radiol.,* 1966, 4, TH. 33-40.

PIGUET. — Le traitement actuel du myélome multiple. *Gaz. Méd. Fr.*, 1969, 76, 4, 679-682.

PINKHAS (J.), DE VRIES (A.) et coll. — La cyclophosphamide dans le myélome multiple A.M.I.F., oct. 1970, 19, 189, 1125.

RIVERS (S.L.), PATNO (M.E.). — Cyclophosphamid and melphalan in myeloma. *J. Amer. Med. Ass.*, 1969, 207, 1328-1334.

SKOOG (W.A.) and ADAMS (W.S.). — Clinical and metabolic investigations of eight cases of multiple myeloma during prolonged cyclophosphamid administration. *Am. Journal of Medecine* 1966, 41, 76-95.

SPEED (D.E.), GALTON (D.A.G.), SWAN (A.). — Melphalan in the treatment of myelomatosis. *Brit. Med. J.*, 1964, 1, 1664-1669.

TOURTELLOTTE (C.R.), CALL (M.K.). — Prolonged remission of myeloma with cyclophosphamide. *Arch. Int. Med*, 1964, 113, 758.

WALDENSTROM (J.). — Melphalan therapy in myelomatosis. *Brit. Med. J.*, 1964, 1, 859-865.

WALDENSTROM (J.). — Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Grune and Stratton, New York and London, 1970.

MYELOME ET EVOLUTION

MYELOME ET PRONOSTIC

APITZ (K.), NEUE. — Anschauungen von plasmozytom des knochenmarks, dem sogenannten multiplen myelom, *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 1025.

BATTS (M.) Jr. — Multiple myeloma ; review of forty cases. *Arch. Surg.* 1939, 39, 807.

BAYRD (E.D.), HECK (F.J.). — Multiple myeloma : Review of eighty-three proved cases. J.A.M.A. (Jan. 18) 1947, 133, 147-157.

BAYRD (E.D.), HALL (B.E.). — Unusual remission after radiophosphorus therapy in a case of « acute plasma cell leukemia ». *Blood*, Aug. 1948, 3, 1019-1024.

BAYRD (E.D.). — Sustained remission in multiple myeloma (letter to editor), *Blood*, 1965, 10, 662.

BAYRD (E.D.). — Long survival in multiple myeloma *Med. Clin. N. Amer.* 1956, 40, 1163-1172.

BICHEL (J.), KIRKETERPP. — Notes on myeloma. *Acta Radiol.*, 1938, 19, 487.

BOLL (I.). — Komplette, hämatologische remission eines multiplen myeloms. *Dtsch. Med. Wschr.*, 27 Nov 1970, 95, 48, 2334-2336.

BOUSSER (Y.). — Les myélomes. Evolution, pronostic, traitement. *Revue Prat.*, 1968, 18, 11, 1687-1692.

BREITENBUCHER (R.B.), HERTZOG (A.J.). — Multiple myeloma : a review of nitety five proved cases with seventy-

five autopsies. *Minnesota Med.*, 1949, 32, 986.

BRUCHER (H.). — Uber beginn und verlauf des myeloms. *Schweiz-Med. Wschr*, 1970, 100, 7, 340-341.

CARBONE (P.P.), KELLERHOUSE (L.E.) GEHAN (E.A.). — Plasmatic myeloma. A study of the relation-ship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type of 112 patients. *Amer. J. Med.*, 1967, 42, 937-948.

CARSON (C.P.), ACKERMAN (L.V.), MALTBY (J.D.). — Plasma cell myeloma ; a clinical, pathologic and Roentgenologic review of 90 cases. *Amer. J. Clin. Path.*, 1955, 25, 849.

CHRISTOPHERSON (W.M.), MILLER (A.J.). — A reevaluation of solitary plasma cell myeloma of bone. *Cancer.*, 1950, 3, 240.

COHEN (D.M.), SVIEN (H.J.). — Long term survival of patients with myeloma of the vertebral column. J.A.M.A., March. 21, 1964, 187, 12, 914-917.

COLEY (B.L.). — Neoplasms of bone and related conditions, 1949, Paul B. Hoeber Inc., New York, p. 328.

CUTLER (S.J.), EDERER (F.). — Maximum utilisation of the life-table method in analysing survival. *J. Chron.* Dis. 1958, 8, 699.

D'ANGLEJAN (G.). — Evolution et traitement du myélome des os p. 251-256. *Feuillets Praticien*, 1969, 34, 4, 221-256.

DAVIDSON (C.), BALSER (B.H.). — Myeloma and its neurol complications. *Arch. Surg.* 1937, 35, 913.

DURAND (M.), LE TREUT (A.), CHAUVERGNET (J.). — Clinique et évolution (myélomes multiples), juin 1972, 11, 1263-1271.

FEINLEIB (M.), MAC MAHON (B.). — Duration of survival in multiple myeloma. *J. Nat. Cancer. Inst.*, 1960, 24, 1259-1269.

GARLAND (L.H.), KENNEDY (B.R.). — Roentgen treatment of multiple myeloma. *Radiology*, (March) 1948, 50, 297-317

GEHAN (E.A.). — A generalised Wilcoxon Test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, 1965, 51, 203.

GENTIT (F.) — Considération clinique, évolutive et thérapeutique sur la maladie de Kahler. Etude personnelle à propos de 14 observations. *Picardie Méd., déc.* 68, 3, 10, 501-503.

GESHICKTER (C.F.), COPELAND (M.M.). — Tumours of Bone. Ed. 3, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1949, 810 p.

GROSS (R.E.), VAUGHAN (W.W.). — Plasma cell myeloma : report of two cases with unusual survivals of six and ten years. *Am. J. Roentgenol.* (March), 1938, 39, 3, 344-352.

HELLWIG (C.A.) (1943), *Arch. Path.*, 36, 95.

HOOGSTRATEN (B.), CUTTNER (J.) and WASSERMAN (L.R.). — Prognostic indicators in multiple myeloma. *Proc. Amer. Ass. Cancer. Res.*, (March) 1967, 8, 31.

INNES (J.), NEWALL (J.) — Myelomatosis. *Lancet*, 1961, 1, 239-245.

JAFFE (H.L.) (1958). — Tumours and tumorous conditions of

bones and joints, p. 379. London : Heny Kimpton.

JOHNSON (L.C.) MEADOR (G.E.). — The nature of benign « solitary myeloma » of the Bone. *Bull. Hosp. Joint. Dis.*, 1951, 12, 298.

KAYE (R.L.), MARTIN (W.J.), CAMPBELL (D.C.), LIPSCOMB (P.R.). — Long survival in disseminated myeloma with onset a solitary lesion : 2 cases. *Annals of Internal Medecine*, March 1961, 54, 3, 535-544.

KENNY (J.J.), MOLONEY (W.C.). — Long term survival in multiple myeloma : report of three cases. *Ann. Inter. Med.*, 1956, 45, 950-957.

KESTERSON (J.), MAC SWAIN (B.). — Myeloma of Bone. *J. Bone and Joint. Surg.*, (March) 1952, 34 A, 224-228.

KIRSCH (I.E.). — Plasma cell myeloma of Bone, of over twelve years duration. *M. Bull. Vet. Admin.*, 1941, 18, 96 .

LICHSTENSTEIN (L.), JAFFE (L.). — Multiple myeloma"; a survey based on thirty-five cases, eighteen of which came to autopsy. *Arch. Path.* 1947, 44, 207.

LUMB (G.), PROSSER (T.M.). — *J. Bone JT Surg.* 1948, 30 124.

MILLS (K.L.G.), DAWSON (A.A.). — Prolonged survival in a patient with multiple plasma cell tumours. *Brit. J. Jung.* G.B. 58, 1971, 58, 7, 553-554.

MORELL (A.), SKVARIL (F.) RUST (H.P.), SPLENGLER (G.A.), BRUNNER (K.), und BARANDUN (S.). — Zur prognose des multiplen myeloms. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1970, 100, 46, 1990-1992.

NORGAARD (O.). — Recherches sur l'évolution préclinique du myélome multiple. *Acta Méd. Scand.*, 1964, 176, 137-146.

OSGOOD (E.E.). — Survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother. Rep.*, Nov. 1960, 9, 1-10.

SAPORTA, DELBARRE. — Pronostic de la maladie de Kahler chez des patients traités ou non par les agents alkylants. *Revue du Rhumatisme*, 1972, 39, 1, 11-18.

SELIGMAN (M.), DANON (F.), CLAUVEL (J.P.). — Myeloma — type immunglobulins without evidences of myeloma. *Abstracts XI. Congr. Internat. Soc. Haematology, Sydney*, 1966, vol. 2.

SNAPPER, ISADORE, TURNER (L.B.) and MOSCOVITZ (H.L.). Multiple Myeloma. New York, Grune and Stratton, Inc., 1953, 168 pages.

STEVENS (A.R.J.). — Evolution of multiple Myeloma *Arch. Intern. Med.*, 1965, 115, 90.

Study Committee of the Midwest Cooperative Chemotherapy Group. — Multiple myeloma. General aspects of diagnosis, course an survival. *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, 188, 741, 745.

SVIEN (H.J.), PRICE (R.D.), and BAYRD (E.D.). — Neurosurgical treatment of compression of the spinal cord caused by myeloma. J.A.M.A., oct., 31, 1953, 153, 784-786.

TOTH (B.J.), WINTERMANTEL (J.A.). — An Apparently solitary Myeloma of bone with subsequent generalisation ; favorable

response to irradiation with unusual reactions. *Radiology*, 1943, 41, 472.

VELEZ-GARCIA (E.), MALDONADO (N.). — Long-term follow-up and therapy in multiple Myeloma. *Cancer.*, 1971, 27, 44.

VIDEBAECK (A.), JOHANSEN (H.). — Prognosis in 80 cases of multiple Myeloma. *Dan. Med. Bull.*, 1956, 3, 174-176.

VON RAUTENSTRAUCH (H.). — Krankheitsdauer und uberlebenszeit beim plasmozytom *Zschr. Inn. Med. Jahrg.* 25 (1970) Heft 23., 1071-1074.

WALDENSTROM (J.G.). — Monoclonal and polyclonal hypergammaglobulinemia : clinical and biological significance. *Cambridge University Press.*, Cambridge 1968.

WEINER (A.D.). — Solitary Myeloma of bone. *Thesis. Mayo Foundation*, Graduate School, University of Minnesota, 1956.

WILLIS (R.A.). — Pathology of Tumours, 4th ed. 1967, p. 801. London, Butterworths.

WRIGHT (C.J.E.). — *J. Bone Jt Surg.*, 1961, 43, 767.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER

DEFINITIONS 31

LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC DE MALADIE DE KAHLER :

— Les manifestations osseuses 33
— Les signes radiologiques 34
— L'altération de l'état général 36
— Le reste de l'examen clinique . . . . . »
— Le bilan biologique . . . . . »
— Le bilan viscéral et les complications 41

EVOLUTION 45

LES FORMES CLINIQUES 47

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 50

LE TRAITEMENT :

— Les moyens thérapeutiques 55
— Les indications thérapeutiques 60
— Les critères d'efficacité thérapeutiques 62

LES RESULTATS THERAPEUTIQUES 63

CHAPITRE DEUXIEME

FACTEURS PRONOSTIQUES DU MYELOME CITES DANS LA LITTERATURE 71

TABLEAU COMPARATIF DES SURVIES MOYENNE MEDIANE ET MAXIMALE, ET DES TAUX DE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE DE 1928 A NOS JOURS, A PROPOS DU MYELOME TRAITE OU NON 77

QUELQUES CAS DE MYELOME A LONGUE SURVIE CITES DANS LA LITTERATURE 83

CHAPITRE TROISIEME

REFLEXIONS PREALABLES 97

EXPOSE DES OBSERVATIONS 99

CHAPITRE QUATRIEME

DONNEES GENERALES SUR LES OBSERVATIONS ET ANALYSE DE LEURS COMPOSANTES PRONOSTIQUES 155

CONCLUSIONS 161

BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES SUR LE MYELOME 165

MYELOME ET TRAITEMENT 166

MYELOME ET EVOLUTION 169

MYELOME ET PRONOSTIC . . . . . »

R. I.
imprimerie
7, rue Champêtre
31300 - TOULOUSE

1974